Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Zimmermann

INSULINVERLUSTE AN INFUSIONSMATERIAL

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

REINHARD HOFFMANN und JÖRG RÜHL

1982

UNIV.
LEIDEN

Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Zimmermann

INSULINVERLUSTE AN INFUSIONSMATERIAL

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

REINHARD HOFFMANN und JÖRG RÜHL

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Berger

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Zindler

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	1
II Praktische Bedeutung des Insulinverlustes an Infusionsmaterial	3
1. Einleitung	3
2. Fragestellungen	5
3. Umfrageergebnisse	6
3.1. Beantwortungsmodus	6
3.2. Indikationen zu Insulininfusionen	8
3.3. Insulinzufuhr durch Perfusoren oder Infusionsflaschen	10
3.4. Berücksichtigung von Insulinverlusten am Infusionsmaterial	10
3.5. Bei der Insulininfusionstherapie eingesetzte Insuline und Infusionsgeräte	12
4. Diskussion	14
III Insulinverluste bei Verdünnung von Altinsulin in Glasbechern	17
1. Versuchsziel	17
2. Methodik	17
2.1. Versuchsprinzip	17
2.2. Insulinmessung	17
2.3. Versuchsaufbau	18
2.4. Statistische Auswertung	20
2.5. Verwendete Materialien	20
3. Ergebnisse	21
4. Diskussion	25

Seite

IV Insulinverluste an Infusionsmaterial 27

1. Versuchsziel 27

2. Methodik 27

2.1. Versuchsprinzip 27

2.2. Versuchsaufbau 28

2.3. Statistische Auswertung 32

2.4. Verwendete Materialien 32

3. Ergebnisse 33

3.1. Leerwerte 33

3.2. Insulinverluste an Infusionsflaschen und Infusionsschläuchen 34

3.2.1. Einfluß der Infusionsdauer auf die Höhe der Insulinverluste 37

3.2.2. Höhe der Insulinverluste bei Verwendung verschiedener Altinsuline 39

3.2.3. Einfluß unterschiedlicher Infusionslösungen auf die Höhe der Insulinverluste 39

3.2.4. Anteil des Infusionsschlauches an der Höhe der Insulinverluste 40

3.2.5. Einfluß der Insulinkonzentration in 500 ml Infusionslösungen auf die Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial 40

3.2.6. Insulinverluste in 1 000 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl- Lösung 43

3.2.7. Einfluß einer Abkühlung von Infusionslösungen auf die Höhe von Insulinverlusten an Infusionsflaschen 44

3.2.8. Einfluß von HSA auf die Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial 45

3.3. Insulinverluste an Perfusorsystemen 50

3.3.1. Einfluß der Insulinkonzentration in 50 ml Perfusorspritzen auf die Höhe der Insulinverluste 51

Seite

3.3.2. Vergleich der Höhe der Insulinverluste an 500 ml Infusionsflaschen und an 50 ml Perfusoren 52

3.3.3. Einfluß von HSA auf die Höhe der Insulinverluste an 50 ml Perfusorspritzen mit 0,9% NaCl- Lösung 52

4. Diskussion 55

V Zusammenfassung 58

VI Literaturverzeichnis 61

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0048

I EINLEITUNG

Die kontinuierliche Insulinapplikation durch Infusionen ist heute eine Standardtherapie bei der Behandlung des Coma diabeticum und während der parenteralen Ernährung diabetischer Patienten.
Problematisch ist hierbei die Bioverfügbarkeit des über Infusionssysteme applizierten Insulins. - Seit 1951 wird über Adsorptionsphänomene von Insulin an Glasmaterial berichtet (18). Umstritten ist bis heute die Höhe der Insulinverluste an Infusionsgeräten und die Möglichkeit einer Verminderung dieser Verluste durch die Zugabe von Humanserumalbumin (HSA) zu den Infusionen (Tab. 1). Die möglichen Insulinverluste und die Unsicherheit über die Höhe der Verluste können zu einer Zeitverzögerung in der Therapie führen. -

Ziel dieser Arbeit ist es, das in der Literatur beschriebene Phänomen der Insulinadsorption an Glas- und Infusionsmaterial und des Schutzeffektes einer Humanserumalbuminzugabe auf die Höhe der Adsorptionsverluste zu überprüfen. - Außerdem wird durch eine Umfrage an 43 Krankenanstalten die Problematik der Insulininfusionen im klinischen Alltag untersucht.

Tab. 1: Insulinverluste an Infusionsmaterial - Literaturübersicht.
Aufgeführt sind Durchschnittsprozentangaben. Nicht berücksichtigt wurden Art und Volumen der Infusionslösungen oder Konzentration der zugesetzten Altinsuline. - Die Insulinbestimmungen wurden mit Radioimmunoassays (RIA) und mit Radiojod markiertem Insulin (J^{x}-Insulin) durchgeführt.

Autor	Jahr	Insulin-bestimmungs-methode	Insulinverluste in % ohne HSA	mit HSA
Brunfeldt et alii (2)	1965	J^{131}-Insulin	20%	-
Weisenfeld et alii (14)	1968	J^{131}-Insulin	16-34%	< 5%
Petty/ Cunningham (9)	1974	RIA	52-79%	28%
Suess/ Froesch (13)	1975	J^{125}-Insulin	10-20%	-
Weber et alii (12)	1977	J^{125}-Insulin	45%	38%
Kuert et alii (6)	1977	RIA	25-40%	15-20%
Schildt et alii (1)	1978	RIA	40-50%	30-38%
Sailer/ Ram (10)	1980	J^{125}-Insulin	15%	-

Nach Zusatz von Humanserumalbumin (HSA) zu den Infusionen fanden alle Autoren geringere Insulinverluste. Diese lagen aber je nach Höhe der Ausgangsverluste ohne vorherigen HSA- Zusatz häufig in für therapeutische Überlegungen ungünstigen Bereichen (1,6,9,12).

II Praktische Bedeutung des Insulinverlustes an Infusionsmaterial

1. Einleitung

Unter der Fragestellung "Insulinverlust an Infusionsmaterial" wurde im Zeitraum von Mai 1979 bis Oktober 1979 in vier west - deutschen Städten eine schriftliche Umfrage an die ortsansässigen Krankenanstalten gerichtet. Es war das Ziel, die Indikationen zur Insulininfusionstherapie aufzuzeigen, die praktisch von Bedeutung sind. Weiterhin sollte der Stellenwert möglicher Insulinverluste am Infusionsmaterial bei der Therapiedurchführung herausgearbeitet werden.
Die Krankenanstalten der Städte Düsseldorf (13), Bochum (11), Dortmund (16) und Unna (3) wurden angeschrieben. Es wurden sowohl Städte mit höheren Bevölkerungszahlen (z.B. Dortmund: ca. 650 000 Einwohner) als auch eine Stadt mit niederiger Einwohnerzahl (Unna: ca. 35 000 Einwohner) in die Erhebung aufgenommen. Mit Düsseldorf und Bochum fanden zwei Städte mit Universitätskliniken Berücksichtigung. Die Umfrage ist dennoch nicht für die gesamte Bundesrepublik Deutschland repräsentativ.

Befragt wurden jeweils die leitenden Ärzte der Fachbereiche Innere Medizin, Anästhesiologie, Pädiatrie und Chirurgie, da hyper - glykämische Stoffwechseldekompensationen sowie die Problematik der hochkalorischen parenteralen Ernährung besonders diese Fächer betreffen. - Die unten aufgeführten Fragestellungen wurden zu - nächst in Form eines offenen Fragebogens mit beigefügtem fran - kierten Rücksendebriefumschlag den Abteilungen zugestellt. Bei Nichtbeantwortung des Fragebogens nach einem Zeitraum von sech - zehn Wochen wurde versucht, in persönlicher Rücksprache mit den verantwortlichen Ärzten der betroffenen Abteilungen die Fragen zu klären.

Die Größe der angeschriebenen Krankenhäuser variierte von 2120 Betten (Städtische Kliniken Dortmund) bis zu 104 Betten (Kinderklinik Dortmund Lücklemberg).

Tab.2 : Anteil befragter Städte und Fachabteilungen am Umfrageumfang.
Aufgeführt sind die Absolutzahlen; in Klammern finden sich Prozentangaben.

	Innere Medizin	Anästhesie	Chirurgie	Pädiatrie	Gesamt	
Düsseldorf	12	11	12	4	39	(34%)
Dortmund	14	9	13	3	39	(34%)
Bochum	10	8	9	1	28	(25%)
Unna	3	2	2	1	8	(7%)
	39 (34%)	30 (26%)	36 (32%)	9 (8%)	114 (100%)	

2. Fragestellungen

Der erstellte Fragebogen sprach die folgenden fünf Themenkreise an:

1. Unter welcher Indikation wird in Ihrem Hause Insulin per infusionem appliziert?

In der Literatur sind unterschiedliche Indikationen für die Insulininfusionstherapie beschrieben. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Behandlung des Coma diabeticum (21,23,24,29). Aber auch Erkrankungen wie die akute nekrotisierende Pankreatitis veranlassen häufig zu fortdauernder intravenöser Insulinzufuhr (19). Es ist das Ziel dieser Frage, die Indikationen zu einer Insulininfusion und deren relative Häufigkeiten zueinander festzustellen.

2. Applizieren Sie das Insulin über Infusionsflaschen oder über Perfusorsysteme?

Perfusoren werden in der Intensivmedizin bevorzugt eingesetzt. Sie zeichnen sich durch einfache Handhabung und gute Steuerbarkeit aus. Da Hinweise auf einen steigenden Insulinverlust mit zunehmendem Volumen des Infusionsmaterials vorliegen (1), könnte sich hieraus eine Bevorzugung von Perfusoren im Vergleich zu Infusionsflaschen ableiten.

3. Inwieweit berücksichtigen Sie mögliche Insulinverluste am Infusionsmaterial (z.B. HSA - Zusatz, Steuerung der Insulinzufuhr nach Blutzuckerstand etc.) ?

Über die Tatsache des Insulinverlustes an Infusionsmaterial besteht in der Literatur Einigkeit(1,6,9,10,12,13,14,27).Als Lösungsvorschlag findet sich hauptsächlich die Empfehlung, durch einen Vorabzusatz von HSA zu den Infusionslösungen die Insulinverluste zu vermindern. Der Nutzen dieses Vorgehens ist jedoch umstritten (1,6,7,9,10,11,12,13,14,27) .

4. Welche Insuline finden bei Insulininfusionen Verwendung?

5. Welches Infusionsmaterial verwenden Sie (Flaschen, Lösungen, Infusionsschläuche; Hersteller) ?

Die beiden letzten Fragen sollten klären, ob bestimmte Produkte bei der Insulininfusionstherapie bevorzugt werden.

3. Umfrageergebnisse

3.1. Beantwortungsmodus

59% der Befragten antworteten direkt durch Rücksenden des ausgefüllten Fragebogens; 38% gaben in persönlicher Rücksprache Auskunft; 3% waren nicht bereit, die Fragen zu beantworten. -

Die prozentualen Anteile der Beantwortungsmodi in den einzelnen Städten unterschieden sich nur unwesentlich. Sie lagen für die Direktbeantwortungen zwischen 53% und 64%, für die Beantwortungen nach Rückfrage zwischen 33% und 41% und für die Nichtbeantwortungen zwischen 3% und 7%.

Einen Überblick über diese Sachverhalte gibt Tabelle 3.

Tab. 3: Beantwortungsmodus der Fachbereiche: Absolutzahlen. In Klammern angegeben sind für jeden Fachbereich die Prozentwerte.

I : direkte Antwort auf schriftliche Anfrage

II : keine Antwort auf schriftliche Anfrage, Klärung der Fragen in persönlichem Gespräch

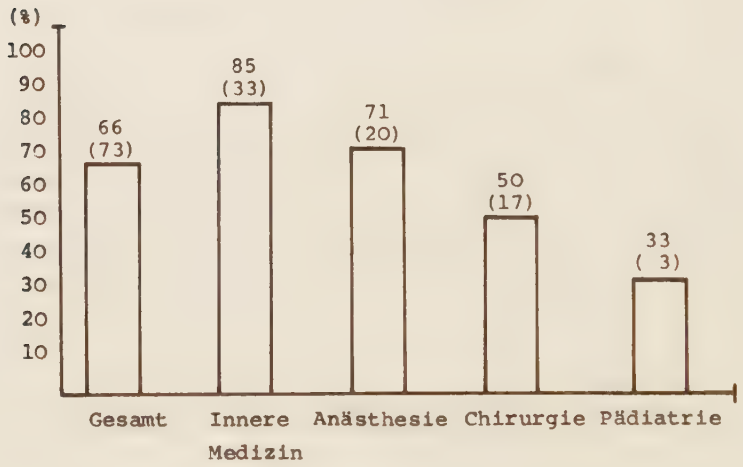
III : keine Antwort, weder auf schriftliche Anfrage noch nach persönlicher Rücksprache

	Innere Medizin			Anästhesie			Chirurgie			Pädiatrie			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Düsseldorf	10	2	-	5	5	1	7	5	-	3	1	-	39
Dortmund	8	6	-	6	3	-	7	5	1	1	2	-	39
Bochum	8	2	-	4	3	1	2	6	1	1	-	-	28
Unna	2	1	-	1	1	-	1	1	-	1	-	-	8
	28	11	-	16	12	2	17	17	2	6	3	-	114
	(72%)	(28%)	-	(53%)	(40%)	(7%)	(47%)	(47%)	(6%)	(67%)	(33%)	-	

3.2. Indikationen zu Insulininfusionen

Die Abbildung 1 vermittelt eine Übersicht, wieviel Fachabteilungen Insulin per infusionem verabreichen und bezieht sich auf die An - gaben der 110 Abteilungen, die die Unfrage beantwortet haben.

Abb.1 : Prozentualer Anteil der Fachabteilungen mit Indikationen zu Insulininfusionen. In Klammern die Absolutwerte.



Die häufigsten Indikationen zu einer Insulininfusionstherapie sind das Coma diabeticum (35%) und die hochkalorische parenterale Er - nährung (14%).
Tabelle 4 zeigt, aufgeschlüsselt für die einzelnen Fachbereiche,die fünf meistgegebenen Antworten auf die Frage nach den Indikationen zu Insulininfusionen.

Tab. 4: Die häufigsten Antworten auf die Frage nach Indikationen zu Insulininfusionen.
Die in der Tabelle aufgeführten Prozentanteile beziehen sich auf eine Gesamtantwortenzahl von 136 , wobei im Einzelfall mehrere Antworten gegeben wurden.

	Innere Medizin	Anästhesie	Chirurgie	Pädiatrie		
Anzahl der Kliniken	39	28	34	9	110	
Coma Diabeticum	32	5	7	3	47	(35%)
Keine Indikation	5	5	4	6	20	(15%)
Hochkal. Parent. Ernährung	3	10	6	-	19	(14%)
Therapie v. anderer Abteilung übernommen	-	4	12	-	16	(12%)
Posttraum. Postoperat. Hypergly - kämie	3	2	5	-	10	(7%)
	43	26	34	9	112	(83%)

Als weniger häufige Indikationen wurden aufgeführt:
Operationen von Diabetikern 5%, Pankreaschirurgie 2%, Insulin - resistenz bzw. -allergie 2%, ausgeprägte Katabolie 2%, schwer einstellbarer Diabetes mellitus mit Infekt 1%, Kontraindikationen für s.c./i.m. Insulinapplikation 1%, subkutane Applikation

erfolglos 1%, Postaggressionsstoffwechsel bei Glukoseintoleranz 1%, cerebrale Insulte mit Bewußtlosigkeit 1%, Herzrhythmusstörungen 1%.

3.3. Insulinzufuhr durch Perfusoren oder Infusionsflaschen

Die Verabreichung von Pharmaka über Perfusoren ist in Akutsitu - ationen ein übliches Therapieprinzip. Über die Häufigkeit des Einsatzes von Perfusoren und Infusionsflaschen bei der Insulin - substitution informiert Tabelle 5.

Tab. 5: Insulinapplikation durch Infusionsflaschen oder Perfusoren

	Innere Medizin	Anästhesie	Chirurgie	Pädiatrie		
Flaschen	15	9	9	-	33	(46%)
Perfusoren	10	4	2	3	19	(27%)
Flaschen und Perfusoren	7	7	5	-	19	(27%)

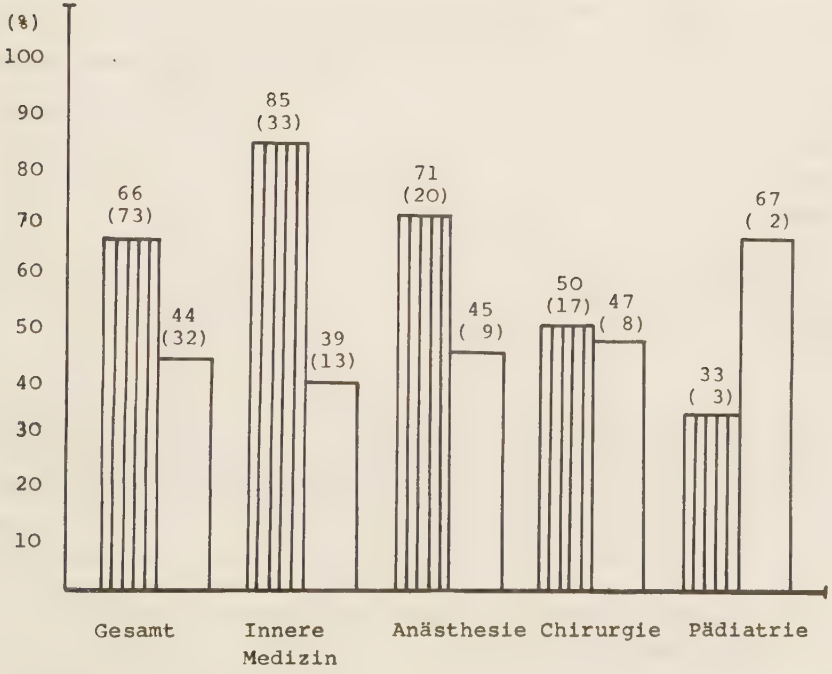
3.4. Berücksichtigung von Insulinverlusten am Infusionsmaterial

Von den 110 Abteilungen, die die Umfrage beantworteten, führen 73 (= 66%) Insulininfusionen durch. Von diesen berücksichtigen 32 Abteilungen (= 44%) mögliche Insulinverluste am Infusions - material. - Von den 33 Inneren Abteilungen, die Insulin über Infusionen zuführen, ergreifen 13 (= 39%) Maßnahmen zur Verhütung von Insulinverlusten. Die genaue Aufschlüsselung stellt Abbildung 2 dar.

Abb.2 : Berücksichtigung von Insulinverlusten am Infusions - material. Absolutwerte in Klammern.

führen Insulininfusionen durch; von diesen

berücksichtigen mögliche Insulinverluste



Dort, wo mögliche Insulinverluste berücksichtigt wurden, machte man in 81% von HSA- Zusatz zu den Infusionslösungen Gebrauch. In 19% wurden andere Methoden angewendet, um Insulinverluste zu verhindern. Bei dem in Tabelle 6 aufgeführten Mehrzusatz von Insulin wurde von 20 - 30% Insulinverlust ausgegangen.

Eine interne Abteilung, die in Tabelle 6 nur in der Spalte "Gesamt" erscheint (*), setzte zu 250 ml Infusionslösung 50 I.E. Insulin zu, verwarf dann 50 ml der Lösung und ging von einem verfügbaren Rest von 40 I.E. Insulin aus.

Tab.6 : Methoden der Berücksichtigung von Insulinverlusten am Infusionsmaterial

	Innere Medizin	Anästhesie	Chirurgie	Pädiatrie		
HSA - Zusatz	12	6	6	2	26	81%
Mehr - Zusatz	-	1	1	-	2	
Flaschen-Schütteln	-	1	-	-	1	19%
Human - serum	-	1	1	-	2	
Gesamt	12/13*	9	8	2	31/32*	100%

3.5. Bei der Insulininfusionstherapie eingesetzte Insuline und Infusionsgeräte

Mit 68% entscheidet sich die Mehrzahl der Kliniken für Insulinpräparate der Firma Hoechst. Hierbei werden das Insulin Hoechst (CR) und das Insulin S Hoechst (CS) zu etwa gleichen Teilen eingesetzt. Von den Insulinen der Firma Novo wird das MC- Insulin Actrapid verabreicht. Die Firma Nordisk ist lediglich mit dem

Insulin Leo vertreten. Als unklare Aussagen wurden Antworten wie "Altinsuline", "apothekenübliche Insuline", "Schweineinsuline", "Rinderinsuline" gewertet.

Tab.7 : Für Insulininfusionen benutzte Insuline

	Innere Medizin	Anästhesie	Chirurgie	Pädiatrie		
Hoechst Insulin	25	16	12	3	56	68%
Insulin Leo	1	1	-	-	2	3%
Novo Insulin	6	-	-	-	6	7%
Unklare Angabe	8	4	6	-	18	22%
	40	21	18	3	82	100%

Die Antworten auf die Frage nach den Infusionslösungen und -
- geräten fielen sehr verschieden aus, was zum Teil aus den un -
terschiedlichen Indikationen erklärlich ist. Es zeigten sich keine eindeutigen Bevorzugungen bestimmter Hersteller oder In -
fusionslösungen. Daher seien die häufigsten Angaben lediglich aufgezählt.

Hersteller:

Es wurden Produkte der Firmen Braun- Melsungen, Fresenius, Pfrimmer, Boehringer, Salvia sowie der jeweiligen Hausapotheken bevorzugt. Weiterhin wurden die Firmen Dubernard, Rhodia Pharma, Hameln, Behring genannt.

Lösungen und Geräte:

Die hier angegebenen Produkte umfassen die bekannten handels - üblichen Präperate ohne spezielle Bevorzugung (0,9% NaCl, 5- 40% Glukose, Aminoplasmol, Normofundin ...). Betont werden soll, daß Infusionslösungen und Infusionsgeräte der Firma Braun sowie der Firmen Fresenius und Pfrimmer am häufigsten zum Einsatz kom - men . Der am meisten genannte Infusionsschlauch (in 20% nament - lich erwähnt) war der "R- 71 plus" der Firma Pfrimmer & Co. .

4. Diskussion

Von den 114 angeschriebenen Fachabteilungen aus 43 Kliniken der Städte Düsseldorf, Bochum, Dortmund und Unna beantworteten 59% die Umfrage direkt durch Rücksendung des Fragebogens zum Thema Insulinverlust an Infusionsmaterial. In 38% der Fälle ließen sich die Fragen in persönlichem Gespräch klären. 3% erteilten keine Auskunft. Dieses Ergebnis dokumentiert mit 97% Gesamtantworten ein in dieser Höhe unerwartetes Maß an Kooperativität. Darüber - hinaus spiegelt es ein deutliches Interesse der Kliniken an wis - senschaftlichen Fragestellungen wider und unterstreicht die Ak - tualität der Problemstellung "Insulinverlust an Infusionsmaterial". Die große Zahl der Direktantworten der Inneren Medizin (Tab. 3) ist als Hinweis für das häufigere Vorkommen und damit die größere Be - deutung von Insulininfusionen in diesem Bereich zu werten.

Von den insgesamt 110 Abteilungen, die die Umfrage beantworteten, gaben 66% an (Abb.1), daß sie Insulininfusionen durchführen. Die häufigsten Indikationen stellte die Innere Medizin (85%), ge - folgt von der Anästhesie (71%), der Chirurgie (50%) und der Pä - diatrie (33%). In vielen Fällen (12% der Gesamtantworten) wurde von anderen Fachrichtungen zur Klärung der Fragen an die Inneren Abteilungen derselben Kliniken verwiesen. - Die Hauptindikation zu Insulininfusionen war das Coma diabeticum (Tab. 4). Es lag mit 35% vor der nächsthäufigen Indikation: der hochkalorischen par -

enteralen Ernährung (14%). Weitere häufige Indikationen waren die postoperative - und posttraumatische Hyperglykämie (7%) sowie die Operation von Diabetikern (5%). - Diese Ergebnisse verdeutlichen,daß die Infusionstherapie mit Insulin ein fachrich - tungsumgreifendes, schwerpunktsmäßig internistisches Problem ist. Es gewinnt in Akutsituationen an Bedeutung, wo eine exakte Kenntnis der Ein- und Ausfuhren pharmakologisch aktiver Substanzen erforderlich ist. So erklärt sich der häufige Einsatz von Perfusoren in der Insulinverabreichung (54%, Tab. 5). Diese zeichnen sich durch gute Steuerbarkeit aus. In den meisten Fällen (73%) werden für die Insulinzufuhr über Infusionen Infusi - onsflaschen verwendet. Dies hat zum Teil indikationsbedingte Gründe (Volumensubstitution, parenterale Ernährung). Aus diesen Daten ergibt sich, daß Perfusoren und Infusionsflaschen auch kombiniert werden (27%).

Insulinverluste am Infusionsmaterial berücksichtigen mit 44% derjenigen, die Insulininfusionen durchführen (66%), relativ wenige Abteilungen (Abb. 2). Dabei ist in Rechnung zu stellen, daß es sich lediglich um ein Unterlassen von aktiv präventiven Maßnahmen handelt. Ein indirekter Ausgleich von Insulinverlusten am Infusionsmaterial ist durch regelmäßige Blutzuckerkontrollen und gegebenenfalls Insulinnachinjektionen ausreichend möglich. Man verzichtet bei einem solchen Vorgehen jedoch auf eine kontinuierliche Insulinzufuhr, wie sie mit Infusionen möglich ist, sowie auf die Vorteile einer sich daraus ergebenden dynamischeren Steuerbarkeit der Insulinapplikation.- So ergreifen 60% der Inneren Abteilungen, die Insulininfusionen durchführen, keine Maßnahmen zur Verhinderung von Insulinverlusten.- Mit 81% macht die Mehrheit der Abteilungen, welche Insulinverluste in Rechnung stellen, von dem in der Literatur empfohlenen Vorabzusatz von Humanserumalbumin (HSA) zu den Infusionslösungen Ge - brauch (Tab. 6). Andere Schritte, wie der Vorabmehrzusatz einer bestimmten Insulinmenge,treten dagegen in den Hintergrund.

Die bei der Insulininfusionstherapie am häufigsten eingesetzten Insuline sind die Altinsuline der Firma Hoechst (68%, Tab. 7). Besonders häufig verwendete Infusionsgeräte liefern die Firmen

Braun- Melsungen und Pfrimmer & Co. (s. 3.5.).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es sich bei der Durchführung von Insulininfusionen um ein vorwiegend internistisches Therapieverfahren handelt. Die Hauptindikation ist das Coma diabeticum (35%). Weniger als die Hälfte (44%) der Abteilungen, die Insulininfusionen durchführen (66%), berücksichtigen direkt Insulinverluste am Infusionsmaterial. Von diesen versuchen 81%, durch einen Vorabzusatz von HSA zu den Infusionen die Insulinverluste gering zu halten. Am häufigsten werden Altinsuline von Hoechst (68%) infundiert.

III Insulinverluste bei Verdünnung von Altinsulin in Glasbechern

1. Versuchsziel

Es sollte festgestellt werden, mit welchen Insulinverlusten zu rechnen ist, wenn verschiedene, handelsübliche Altinsuline in Glasbechern in den Meßbereich eines Radioimmunoassays (RIA) verdünnt werden. - Die entwickelte Methode und die gefundenen Re - sultate dienten im Folgenden als Arbeitsgrundlage für die Ver - suchsreihen "Insulinverluste an Infusionsmaterial" (s. IV).

2. Methodik

2.1. Versuchsprinzip

Handelsübliches Altinsulin liegt in hohen Konzentrationen vor (40 I.E.$\cdot ml^{-1}$). Um hieraus mit einem verhältnismäßig kleinen Meß - bereich eines RIA (ca. 5- 200 μ I.E.$\cdot ml^{-1}$) Insulinaktivitäten zu bestimmen, müssen daher zunächst Verdünnungsschritte durchgeführt werden. Diese Verdünnung der Ausgangslösung wurde in zwei Stufen vorgenommen. Bei genauer Kenntnis der Ausgangskonzentrationen konnte die Summe der Insulinverluste im Verdünnungsvorgang durch Vergleich der gemessenen Insulinendkonzentration mit der für einen verlustfreien Vorgang berechneten Insulinkonzentration ermittelt werden.

2.2. Insulinmessung

Die Insulinkonzentrationen in den Proben wurden mit einem Radio - immunoassay (Phadebas^{R}- Insulin Test) bestimmt. Der Meßbereich dieses RIA liegt zwischen 3 μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ und 320 μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ Insulin.

2.3. Versuchsaufbau

Mit dem aus den Insulinflaschen entnommenen Insulin wurde eine 20 000-fache und eine 2 000-fache Verdünnung unternommen (Tab.8).

20 000-fache Verdünnung:

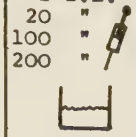
Mit herkömmlichen Insulinspritzen wurden 20, 100 bzw. 200 I.E. Altinsulin, entsprechend 0,5 , 2,5 bzw. 5 ml in mit 0,9% NaCl- - Lösung gefüllte Glasbecher injiziert. Es ergab sich jeweils ein Gesamtvolumen von 50 ml. Durch Umrühren und Schütteln der Glasbecher wurde eine gleichmäßige Verteilung des Insulins in der Lösung angestrebt. Nach einer Minute wurden 5 µl dieser Lösung in ein zweites Glasgefäß mit 100 ml Puffer (Phosphat- Salz- - Puffer; pH 7,4; 0,06g% Albumin) pipettiert. Nach erneutem Um - rühren, Schütteln und einer Minute Wartezeit wurden mehrere (Anzahl der Versuchsansätze sowie der entnommenen Proben: Tab.9 und Tab. 10) 1 ml Proben entnommen und bis zur Bestimmung der Insulinkonzentration bei - 20°C eingefroren. Bei der Annahme, daß kein Insulinverlust im Verdünnungsvorgang stattfindet,waren bei ursprünglichem Zusatz von 20, 100 bzw. 200 I.E. Insulin 20, 100 bzw. 200 µI.E.$\cdot ml^{-1}$ die Erwartungswerte der Insulinkonzen - trationen in der endgültigen Probe.

2 000-fache Verdünnung

Es wurden 50 µl Altinsulin, entsprechend 2 I.E., in ein mit 10 ml 0,9% NaCl- Lösung gefülltes Glasgefäß pipettiert. Das Volumen der zugesetzten Einheiten an Insulin wurde gegenüber dem Volumen der Verdünnungslösung vernachlässigt, da es um den Faktor 200 geringer war. Das weitere Vorgehen entsprach prinzipiell dem oben geschilderten. Die berechnete Insulinkonzentration in der Probe lag bei fehlenden Insulinverlusten bei 100 µ I.E.$\cdot ml^{-1}$ Insulin.

Die Versuche wurden für vier verschiedene Altinsuline durchge - führt (s. 2.5.).

Tab. 8: Verdünnung von Altinsulin in Glasbechern um die Faktoren 20 000 und 2 000.- Dargestellt ist das praktische Vorgehen in den einzelnen Verdünnungsschritten sowie für jede Verdünnungsstufe die errechneten Erwartungswerte der Insulinkonzentration.

2 I.E. 20 " 100 " 200 " 	Stufe I	Zugesetztes Insulin (I.E.)	20	100	200	2
		Verdünnungsflüssigkeit: 0,9% NaCl (ml)	50			10
		Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	$4\cdot10^5$	$2\cdot10^6$	$4\cdot10^6$	$2\cdot10^5$
	Übertragenes Volumen (μl) Stufe I → Stufe II		5			10
	Stufe II	Verdünnungsflüssigkeit: RIA - Puffer (ml)	100			20
		Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	$0{,}2\cdot10^2$	10^2	$2\cdot10^2$	10^2
	Erwartungswert in der Probe (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})		20	100	200	100
	Verdünnungsfaktor		20 000 x			2 000 x

2.4. Statistische Auswertung

Für die Meßreihen wurden jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichungen errechnet. Alle Meßwerte wurden zunächst mit dem Wilcoxon-Test auf ihre Abweichung von dem berechneten Erwartungswert geprüft. Die Nullhypothese ging von der Annahme aus, daß durch die Verdünnung kein Insulin verlorengeht. Vergleiche der Ergebnisse bei 20 000-facher Verdünnung von Insulin mit denen bei 2 000-facher Verdünnung wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Nullhypothese ging von einer Gleichheit der Ergebnisse bei 20 000-facher und bei 2 000-facher Verdünnung aus.

2.5. Verwendete Materialien

1. Altinsuline	:	Insulin Hoechst (CR) Insulin S Hoechst (CS) Insulin Leo (Nordisk) MC- Insulin Novo Actrapid
2. Insulinspritzen	:	Primo^{R} (1 ml, Asik)
3. Kanülen	:	Brillant (26 G x 1/2; 0,45 x 13 mm)
4. Glaszylinder	:	Duran, Schott Mainz (Jena Glas); 25 ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml
4. Glasreagenzgläser	:	Rundbogengläser, AR- Klarglas 80 x 16 mm, Münnerstädter Glaswarenfabrik
6. Eppendorf-Pipetten	:	5 µl, 10 µl, 50 µl, 1 000 µl
7. Vollpipetten		
8. Verdünnungsflüssigkeit	:	0,9% NaCl- Lösung; Pufferlösung zum Phadebas^{R} RIA (Phosphat- Salz- Puffer als Trockenpulver - 4,2g - aufzulösen in 200 ml redestilliertem Wasser, pH 7,4 , 50 mmol/l enthalten: 1,52g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$, 0,2g KH_2PO_4 , 1,8g NaCl , 0,6g HSA).

9. Radioimmuno- assay (RIA) : Phadebas^{R}- Insulin Test (Pharmacia Diagnostics)

3. Ergebnisse

In sämtlichen Verdünnungsreihen traten signifikante Insulinverluste sowohl bei 20 000-facher - als auch bei 2 000-facher Verdünnung auf ($p < 0,05$). Einzige Ausnahme hiervon war das Insulin Leo, das bei 20 000-facher Verdünnung von 20 I.E. Insulin eine um 8% über dem Erwartungswert liegende Wiederfindungsrate zeigte. - Das Insulin Leo wies mit durchschnittlich 90% des Erwartungswertes die höchste Insulinwiederfindungsrate auf (Tab. 9/ 10, Abb. 3). Nur unwesentlich höhere Insulinverluste fanden sich beim Actrapid (85% Insulinwiederfindung). Deutlich kleiner war die Menge der wiedergefundenen Hoechst- Insulinaktivitäten. Sie lag bei 20 000-facher Verdünnung bei 70% des Erwartungswertes und stieg bei 2 000-facher Verdünnung signifikant ($p < 0,0025$) auf 80% an (Abb. 3). Dieser Effekt konnte sowohl für das Insulin Hoechst (CR) als auch für das Insulin S Hoechst (CS) nachgewiesen werden. Bei den Insulinen Leo und Actrapid ließ sich diese Beobachtung nicht machen (Abb. 3). - Im Vergleich zur Verdünnung von 100 I.E. Insulin traten bei der Verdünnung von 20 I.E. Insulin höhere Standardabweichungen auf, und bei der Verdünnung von 200 I.E. Insulin ergaben sich höhere Verluste (Tab. 9).

Eine Übersicht über diese Ergebnisse vermitteln die Tabellen 9 und 10 und die Abbildung 3.

Wiederfindungsrate nach 20 000- facher Verdünnung von Insulin. -

Aufgeführt sind für jedes Insulin die berechneten Erwartungswerte in den Proben, die tatsächlich gefundenen Mittelwerte mit Standardabweichungen, die prozentuale Abweichung der Mittelwerte vom Erwartungswert (Insulinverlust) und die Signifikanzniveaus, zu welchen diese Abweichungen gesichert sind (Wilcoxon-Test).

Zugesetztes Insulin (I.E.)	Anzahl der Versuchsansätze	Anzahl der Analysen n	Erwartungswert u(µI.E.·ml^{-1})	Mittelwert $\bar{x}$ (µI.E.·ml^{-1})	Abweichung von u (%)	p ≤	Standardabweichung s (µI.E.·ml^{-1})	Variationskoeffizient %
Actrapid	20	2	17	20	16,7	-16,3	0,05	2,2	12,9
	100	2	18	100	87,5	-12,5	0,05	10,6	12,1
	200	2	19	200	170,3	-14,9	0,05	25,3	14,9
Hoechst CS	20	2	14	20	18,3	- 8,6	0,05	2,1	11,2
	100	4	28	100	65,8	-34,2	0,05	6,2	9,5
	200	4	29	200	121,5	-39,3	0,05	15,4	12,6
Hoechst CR	20	2	19	20	16,0	-20,0	0,05	4,7	29,5
	100	4	30	100	68,7	-31,3	0,05	6,9	10,0
	200	4	30	200	110,8	-44,6	0,05	14,9	13,5
Leo	20	2	19	20	21,5	+ 7,6	0,05	4,4	20,4
	100	2	13	100	90,0	-10,0	0,05	8,4	9,4
	200	2	18	200	160,6	-19,7	0,05	9,7	6,0

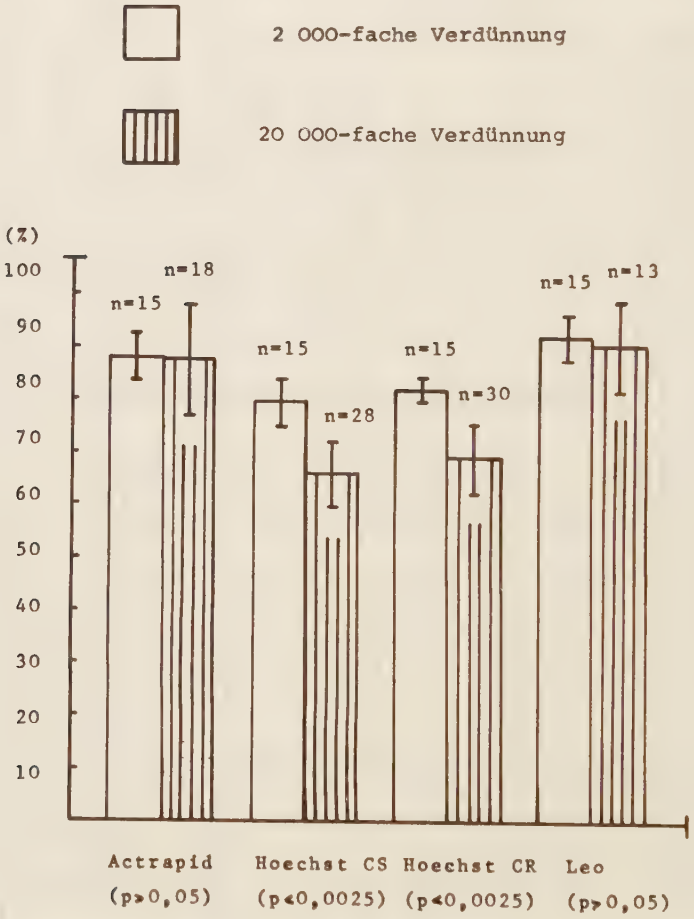
Tab. 10: Insulinwiederfindungsrate nach 2 000- facher Verdünnung von Insulin. -

Aufgeführt sind für jedes Insulin die berechneten Erwartungswerte in den Proben, die tatsächlich gefundenen Mittelwerte mit Standardabweichungen, die prozentuale Abweichung der Mittelwerte vom Erwartungswert (Insulinverlust) und die Signifikanzniveaus, zu welchen diese Abweichungen gesichert sind (Wilcoxon-Test). -

(Die gefundenen Mittelwerte dienten als Berechnungsgrundlage für die Versuche zu den Insulinverlusten am Infusionsmaterial, s. IV)

	Zugesetztes Insulin (I.E.)	Anzahl der Versuchsansätze	Anzahl der Analysen n	Erwartungswert $u(\mu I.E.\cdot ml^{-1})$	Mittelwert $\bar{X}$ $(\mu I.E.\cdot ml^{-1})$	Abweichung von u (%)	$p <$	Standardabweichung s $(\mu I.E.\cdot ml^{-1})$	Variationskoeffizient %
Actrapid	2	3	15	100	87,7	-12,3	0,05	4,7	5,4
Hoechst CS	2	3	15	100	79,3	-20,7	0,05	4,7	5,9
Hoechst CR	2	3	15	100	81,4	-18,6	0,05	2,6	3,1
Leo	2	3	15	100	91,3	- 8,7	0,05	4,7	5,2

Abb. 3: Gegenüberstellung der prozentualen Insulinaktivitäten-wiederfindung nach 2 000-facher - und 20 000-facher Verdünnung von Altinsulin (Erwartungswert in der Probe: 100 μ I.E.$\cdot ml^{-1}$).



Die angegebenen Signifikanzniveaus beziehen sich auf die Ver - gleiche zwischen den 2 000- und 20 000-fachen Verdünnungen für jedes Insulin (t- Test f. unverbundene Stichproben).

4. Diskussion

Bei der Verdünnung von Altinsulin aus hohen Konzentrationen (40 I.E.·ml^{-1}) in dem Meßbereich eines RIA (µ I.E.·ml^{-1}) muß mit Insulinverlusten zwischen 9% und 45% je nach Verdünnungsfaktor (2 000 x; 20 000 x) und eingesetztem Insulin gerechnet werden.

Als mögliche Ursachen für das Auftreten der Insulinverluste sowie der Unterschiede zwischen den einzelnen Insulinen kommen mehrere Ursachen in Betracht. - Zum einen liegen Fehlerquellen im Verdünnungsvorgang selbst begründet: z.B. Pipettierfehler, Adsorption des Insulins an Pipetten- und Glasoberflächen. Diese Unsicherheiten lassen sich ebensowenig ausschalten wie mögliche Meßungenauigkeiten des RIA, zumal zur radioimmunologischen Messung von Insulinaktivitäten in derartigen Versuchsreihen Verdünnungsschritte unabdingbar sind. - Weiterhin können durch das Einfrieren der Insulinproben bis zur Konzentrationsbestimmung Insulinaktivitäten verlorengehen. Die Unterschiede im Vergleich zu sofort analysierten Proben sind wie Kuert, Stauffacher und Bachofen 1977 berichteten (6) jedoch nur gering und meist nicht signifikant. - Außerdem bestehen Zweifel über die tatsächlich den Insulinflaschen zur Verdünnung entnommenen Insulinmengen. Die Flaschen enthalten laut Herstellerangaben soviel Insulinaktivitäten, daß ein Schwankungsbereich von 90% - 110% der deklarierten Insulinmenge praktisch immer unterschritten wird. Hierbei kommen unterschiedliche Kontrollverfahren zum Einsatz (z.B. Stickstoffbestimmung nach Kjedahl, Blutzuckerbestimmung im Mäuseblut). Um diesen Unsicherheitsfaktor auszuschalten, wurde das Insulin für jeden Ansatz aus unterschiedlichen Chargen entnommen (dieses Vorgehen wurde auch in den weiteren Versuchen beibehalten).-

Trotzdem eigneten sich die hier gefundenen Ergebnisse als Grundlage für die Berechnung der im Folgenden dargestellten Insulinverluste an Infusionsmaterial, denn dort wurde das gleiche Vorgehen bei der Verdünnung der aus dem Infusionsmaterial gewonnenen Proben gewählt, wie es hier für die 2 000-fache Verdünnung

von Insulin dargestellt ist (Tab. 8). Da bekannt war, welche Insulinverluste bei direkter Verdünnung von Insulin in Glasbechern auftraten (Tab. 10), mußten darüberhinaus nachweisbare Verluste durch das Infusionsmaterial bedingt sein.

IV Insulinverluste an Infusionsmaterial

1. Versuchsziel

Die Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial wurde unter folgenden Gesichtspunkten überprüft:

1. Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial in Abhängigkeit von verschiedenen Insulinen
2. Einfluß verschiedenartiger Infusionslösungen auf die Höhe der Insulinverluste
3. Einfluß von Humanserumalbumin (HSA) auf die Höhe der Insulinverluste
4. Einfluß der Infusionsdauer auf die Höhe der Insulinverluste
5. Einfluß des Volumens der Infusionslösungen auf die Höhe der Insulinverluste
6. Höhe der Insulinverluste, die durch den Infusionsschlauch verursacht werden
7. Einfluß der Insulinausgangskonzentration in den Infusionen auf die Höhe der Insulinverluste
8. Einfluß einer Abkühlung der Infusionslösung auf die Höhe der Insulinverluste

Von besonderem Interesse war hierbei der Einfluß von HSA auf die Insulinverluste am Infusionsmaterial.

2. Methodik

2.1. Versuchsprinzip

Zu Infusionsflaschen und Perfusoren mit unterschiedlichen Volumina und Lösungen wurde Altinsulin hinzugesetzt. Um eine Messung der Insulinkonzentration in den hieraus gewonnenen Proben vorzunehmen, mußten diese in den Meßbereich des RIA (Phadebas^{R}- Insulin Test, Pharmacia Diagnostics) verdünnt werden. Das Vorgehen

bei der Verdünnung der Proben entsprach dem der direkten Verdünnung von Insulin in Glasbechern, wie es bereits geschildert wurde (2 000-fach; Tab. 8, III 2.3.). Da Insulinverluste, die bei einer derartigen Verdünnung von Insulin ohne vorherige Infusionsmaterialpassage auftreten,bekannt waren (Tab. 10), mußten sich im Infusionsmaterial entstandene Verluste zu diesen durch den Verdün - nungsvorgang bedingten addieren.

2.2. Versuchsaufbau

Es wurden Versuche mit Infusionsflaschen und Perfusoren durchgeführt.

Versuche mit Infusionsflaschen (s. Tab. 11):

20, 100 bzw. 200 I.E. Altinsulin wurden aus Insulinflaschen mittels Insulinspritzen entnommen. Dann wurde das Insulin in 500 ml bzw. 1 000 ml Glasinfusionsflaschen injiziert.Die Lösungen waren 0,9% NaCl, 5% Glukose und 40% Glukose. Um eine gleichmäßige Verteilung des Insulins zu erreichen, wurden die Infusionsflaschen nach Insulinzugabe sechsmal umgeschüttelt. Durch eine in die Flaschen eingestochene Spritzenkanüle wurden 10 ml der Lösung in einen Glasbecher gebracht. Aus der Mitte des daraufhin angeschlossenen Infusionsschlauches und Lösungsmittelstopp in dieser Höhe, wurden auf dieselbe Weise Proben entnommen. Schließlich wurde vom Schlauchende je 10 ml der heraustropfenden Lösung in einem Glasbecher aufgefangen. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 120 Tropfen/ Minute.

Versuche mit Perfusoren (s. Tab. 12):

20, 100 bzw. 200 I.E. Altinsulin wurden in mit 0,9% NaCl Lösung gefüllte Perfusoren gespritzt, so daß sich jeweils ein Gesamt - volumen von 50 ml ergab. Um eine gleichmäßige Verteilung des Insulins in den Perfusorspritzen zu gewährleisten, wurden diese sechsmal umgeschüttelt. Daraufhin wurde ein Infusionsschlauch angeschlossen. Die Laufgeschwindigkeit der Infusion wurde auf 5 ml/ Stunde eingestellt. Vom Schlauchende wurden jeweils mit 1 ml Insulinspritzen (Primo^{R}, Asik) 1 ml Proben abgenommen und

in einen mit 0,9% NaCl gefüllten Glasbecher injiziert. -

Sowohl in den Perfusorversuchen als auch in den Versuchen mit Infusionsflaschen resultierte damit bei der Verdünnung der gewonnenen Proben in dem Meßbereich des RIA das gleiche Vorgehen wie unter Punkt III 2.3. (Tab. 8: 2 000-fache Verdünnung von Insulin in Glasbechern) geschildert.

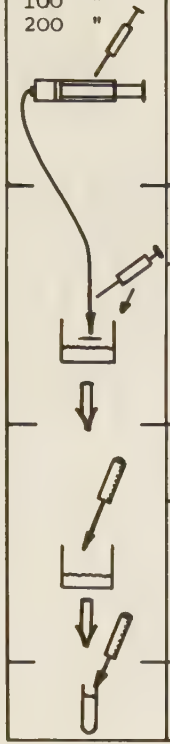
Für jeden Versuch wurden drei parallel laufende,identische Versuchsansätze durchgeführt. Die verwendeten Materialien waren immer unbenutzt. Das Insulin für jeden Ansatz stammte aus verschiedenen Insulinflaschen. Insgesamt wurden für jeden Versuchsschritt sechs Proben abgenommen, wobei jeweils eine Doppelbestimmung der Insulinkonzentration mit Mittelwertbildung vorgenommen wurde.

In den Tabellen 11 und 12 dargestellt sind die einzelnen Verdünnungsstufen mit den zugehörigen, berechneten Insulinkonzentrationen bei Fehlen jeglicher Insulinverluste.

Tab. 11: Insulinzusatz zu Infusionsflaschen. - Verdünnungsschritte mit den jeweils berechneten Erwartungswerten bei Fehlen jeglicher Insulinverluste.

Stufe I	Zugesetztes Insulin (I.E.)	20	100	200	100
	Flaschenvolumen (ml)	500			1 000
	Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	$4\cdot10^4$	$2\cdot10^5$	$4\cdot10^5$	10^5
Übertragenes Volumen (ml) Stufe I → Stufe II		10			10
Stufe II	Gesamtvolumen (ml)	10			10
	Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	$4\cdot10^4$	$2\cdot10^5$	$4\cdot10^5$	10^5
Übertragenes Volumen (μl) Stufe II → Stufe III		10			10
Stufe III	Gesamtvolumen (ml)	4	20	40	10
	Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	100			100
Erwartungswert in der Probe (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})		100			100

Tab. 12: Insulinzusatz zu Perfusoren. -
Verdünnungsschritte mit den jeweils berechneten Erwartungswerten bei Fehlen jeglicher Insulinverluste.



Stufe I	Zugesetztes Insulin (I.E.)	20	100	200
	Perfusorvolumen (ml)	50		
	Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	$4\cdot10^{5}$	$2\cdot10^{6}$	$4\cdot10^{6}$
Übertragenes Volumen (ml) Stufe I→Stufe II		1		
Stufe II	Gesamtvolumen (ml)	10		
	Insulinkonzentration (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	$4\cdot10^{4}$	$2\cdot10^{5}$	$4\cdot10^{5}$
Übertragenes Volumen (μl) Stufe II→Stufe III		10		
Stufe III	Gesamtvolumen (ml)	4	20	40
	Insulinkonzentration ($\mu\cdot$I.E. ml^{-1})	100		
Erwartungswert in der Probe (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})		100		

2.3. Statistische Auswertung

Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßreihen wurden ermittelt.- Der Erwartungswert der Insulinkonzentration bei fehlenden Insulinverlusten am Infusionsmaterial konnte maximal soviel μ I,E.$\cdot ml^{-1}$ Insulin betragen, wie bei der direkten Verdünnung des Insulins in Glasbechern gefundenen wurde (Tab. 10). Duch Vergleich der dort erhaltenen Insulinwiederfindungsraten mit den gefundenen Insulinaktivitäten nach vorheriger Infusionsmaterialpassage konnte der zusätzlich am Infusionsmaterial aufgetretene Insulinverlust errechnet werden. Die Vergleichsgrundlage hierfür war durch eine Übereinstimmung der jeweiligen Verdünnungsvorgänge gegeben (Tab. 8, 11, 12). Somit mußte eine Insulinwiederfindung, die keinen signifikanten Unterschied zur Wiederfindungsrate bei direkter Verdünnung von Insulin in Glasbechern (Tab. 10) zeigte, bedeuten, daß kein Insulin am Infusionsmaterial verlorengegangen war.
Unter dieser Nullhypothese wurden die beiden Ergebnisreihen mit dem t- Test für unverbundene Stichproben verglichen.Dieser Test kam ebenfalls bei Vergleichen von Ergebnissen aus unterschiedlichen Versuchen mit Infusionsmaterial zur Anwendung. Die Nullhypothese ging davon aus, daß verschiedene Versuchsbedingungen kein Einfluß auf die Höhe der Insulinverluste haben. - Ergebnisse aus gleichen Versuchsreihen wurden mit dem t- Test für verbundene Stichproben auf ihre Verschiedenheit hin überprüft. Die Nullhypothese forderte keinen Unterschied in der Höhe der Insulinverluste unter abweichenden Probeentnahmebedingungen.

2.4. Verwendete Materialien

1. Altinsuline : Insulin Hoechst (CR)
Insulin S Hoechst (CS)
MC- Insulin Novo Actrapid
Insulin Leo

Bei den verwendeten Altinsulinen handelte es sich bis auf das Insulin Hoechst (Rinderinsulin) um Insuline aus Schweinepankreas.

Zusätzlich zu den unter Punkt III 2.5. aufgezählten Materialien wurden benutzt:

2. Infusionslösungen : 500, 1 000 ml Glasflaschen;
Isotone Kochsalzlösung 0,9% (Braun),
Glukose 5% (Pfrimmer),
Glukose 40% (Hausapotheke der Universität)

3. Humanalbumin 20% (Behring)

4. Perfusorspritzen : 50 ml Original- Perfusorspritzen (Braun)

5. Infusionsschläuche: Infusionsgerät R-71 plus (Pfrimmer),
Perfusor Infusionsleitung (Braun)

3. Ergebnisse

3.1. Leerwerte

Durch die Bestimmung von Leerwerten wurde versucht, die Größenordnung eventueller Verunreinigungen mit Insulin im Probenverarbeitungsvorgang zu erfassen. Dies war erforderlich, da die Glasbecher, in denen die Verdünnungsschritte durchgeführt wurden, nach Gebrauch und anschließender Reinigung wiederverwendet wurden.
Aus je zwei 500 ml Infusionsflaschen 0,9% NaCl- Lösung, 5% Glukoselösung und 40% Glukoselösung und zwei 1 000 ml Flaschen 0,9% NaCl- Lösung wurden acht Proben ohne vorherigen Insulinzusatz entnommen. Das gleiche geschah mit jeweils zwei Infusionsflaschen 0,9% NaCl- Lösung bzw. 5% Glukoselösung nach Zusatz von 1g% HSA. Die Insulinkonzentrationen in den Proben wurden nach der üblichen Verdünnung gemessen.
Die in den Leerproben gefundenen Insulinmengen (Tab. 13) lagen unter 4% der Erwartungswerte, die zur Berechnung der Insulinverluste am Infusionsmaterial herangezogen wurden (Tab. 10). Damit beeinflußten sie die Interpretation der Insulinverluste am Infusionsmaterial vernachlässigbar. - Der Zusatz von HSA zu Infusionslösungen

imitierte offenbar keine Insulinaktivitäten (Tab. 13).

Tab. 13: Leerwerte. Insulinmessungen in Proben aus Infusionen ohne Insulinzusatz.

	500 ml			1 000 ml
	0,9% NaCl	5% Glc	40% Glc	0,9% NaCl
Gefundenes Insulin ohne HSA- Zusatz (μ I.E.$\cdot$ml^{-1}) n = 8	1,6 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 1,2	2,5 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,2
Gefundenes Insulin mit HSA- Zusatz (lg%) (μ I.E.$\cdot$ml^{-1}) n = 8	-	0,5 $\pm$ 1,1	-	-

3.2. Insulinverluste an Infusionsflaschen und Infusionsschläuchen

Für jedes Insulin und Lösungsmittel wurden in je drei 500 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl-, 5% Glukose- und 40% Glukoselösung 100 i.E. der folgenden Insuline injiziert: Insulin Hoechst (CR), Insulin S Hoechst (CS), Insulin Leo, MC- Novo Actrapid. Die Probenentnahmen erfolgten direkt aus den Infusionsflaschen, aus der Mitte des angebrachten Infusionsschlauches sowie direkt, nach einer halben und nach einer Stunde vom Infusionsschlauchende.

In Tabelle 14 dargestellt sind die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot$ml^{-1} mit den dazugehörenden Standardabweichungen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die Insulinverluste am Infusionsmaterial sind in Prozent ausgedrückt (prozentuale Abweichung des gefundenen Mittelwertes von dem Erwartungswert bei fehlenden

Insulinverlusten am Infusionsmaterial; Tab. 10).Weiterhin findet sich das Signifikanzniveau, zu welchem die Insulinverluste gesichert sind. Hierzu wurden die Ergebnisse nach direkter Verdünnung von Insulin in Glasbechern (III 2.3.; Tab. 8, Tab. 10) mit den hier gefundenen Resultaten verglichen (t- Test für unverbundene Stichproben). Dies gilt auch für die im weiteren angegebenen Signifikanzniveaus zu den Insulinverlusten am Infusionsmaterial.
Aus Tabelle 14 geht hervor, daß man bei Zusatz von 100 I.E. Altinsulin zu 500 ml Infusionslösungen von einem Insulinverlust zwischen 12% und 30% am Infusionsmaterial ausgehen muß. Das MC- Insulin Novo Actrapid weist hierbei die durchschnittlich geringsten Verluste der getesteten Insuline auf.

Tab. 14: Insulinwiederfindung nach Zusatz von 100 I.E. Altinsulin zu 500 ml Infusionen mit 0,9% NaCl – und 5% bzw. 40% Glukose – (Glc) – Lösung (Erwartungswerte: Tab. 10).
Die Signifikanzniveaus der Insulinverluste betragen $p<0{,}0025$ (t–Test). Anderslautende Signifikanzniveaus sind besonders gekennzeichnet (x: $p<0{,}01$; xx: $p>0{,}05$).

n = 6 für jedes Resultat		0,9% NaCl		5% Glc		40% Glc	
		Insulin-wieder-findung (μI.E.·ml^{-1})	Insulin-verlust %	Insulin-wieder-findung (μI.E.·ml^{-1})	Insulin-verlust %	Insulin-wieder-findung (μI.E.·ml^{-1})	Insulin-verlust %
Probe direkt aus der Flasche	Actrapid	82,3±3,9	6 x	77,0±1,8	12	73,0±5,5	17
	Leo	69,7±5,5	24	72,5±6,9	21	73,0±3,2	20
	Hoechst CS	59,5±3,8	25	76,3±14,4	4 xx	64,3±3,1	19
	Hoechst CR	62,5±6,4	23	61,3±2,9	25	67,2±2,5	18
Probe direkt aus der Schlauch-mitte	Actrapid	78,2±6,7	11 x	77,5±5,9	12	74,0±4,4	15
	Leo	62,7±1,9	31	73,8±4,1	19	72,5±2,7	21
	Hoechst CS	59,8±1,6	25	53,8±8,0	26	63,0±1,9	20
	Hoechst CR	58,3±3,0	28	59,7±1,5	27	66,3±1,0	18
Probe direkt vom Schlauch-ende	Actrapid	80,3±6,7	8 x	79,2±8,5	10 x	63,0±1,6	28
	Leo	66,0±7,1	28	65,8±11,7	28	68,0±3,9	26
	Hoechst CS	61,5±4,0	22	62,5±15,8	21	62,7±3,1	21
	Heochst CR	65,0±5,8	20	59,2±5,8	27	65,2±1,8	19
Probe vom Schlauch-ende nach 1/2 Std.	Actrapid	79,2±7,4	10 x	76,0±4,2	13	69,0±3,3	21
	Leo	61,2±3,9	33	74,7±5,5	18	73,3±4,1	20
	Hoechst CS	60,8±4,8	23	67,2±19,8	15	65,7±2,7	17
	Hoechst CR	64,7±3,8	21	60,0±4,6	26	66,8±1,8	18
Probe vom Schlauch-ende nach 1 Std.	Actrapid	73,7±2,2	16	76,8±2,6	12	70,8±4,9	19
	Leo	64,2±2,0	30	61,0±9,7	33	73,8±5,3	19
	Hoechst CS	61,0±1,3	23	61,5±19,2	22	63,5±1,6	20
	Hoechst CR	60,8±4,4	25	62,5±2,7	23	63,7±1,5	22

3.2.1. Einfluß der Infusionsdauer auf die Höhe der Insulinverluste

Es wurde geprüft, ob sich im Zeitverlauf einer Insulininfusion bis zu neun Stunden die auftretenden Insulinverluste ändern. Die gefundenen Insulinmengen der direkt bei Versuchsbeginn aus dem Infusionsschlauchende gewonnenen Proben (Tab. 14) wurden für alle Insuline und Lösungen mit den Ergebnissen der Proben nach halbstündiger - bzw. einstündiger Laufzeit der Infusionen verglichen. In 80% dieser Vergleiche traten keine signifikanten Schwankungen der Insulinverluste im Zeitverlauf auf ($p > 0,05$; t- Test). - Die Verluste der Insuline Actrapid und Leo zeigten in 40% Glukoselösung in der ersten halben Stunde eine Verlustabnahme von rund 26% auf 20% ($p < 0,05$; t- Test) und blieben dann konstant. Dies wurde bei den Hoechst Insulinen nicht beobachtet.

Ein neunstündiger Versuch wurde mit je 100 I.E. Actrapid und Insulin Leo in 500 ml Flaschen 0,9% NaCl- Lösung mit einer jetzt langsameren Infusionsgeschwindigkeit von 50 ml/ Stunde durchgeführt (Abb. 4). Dies entsprach einer Insulinzufuhr von 10 I.E./ Stunde. Die Probenentnahme erfolgte direkt nach Versuchsbeginn, nach drei Stunden, nach sechs Stunden und nach neun Stunden. - Die gefundenen Insulinmengen wiesen keinen signifikanten Unterschied zu den vergleichbaren Insulinmengen bei einstündiger Infusionsdauer (Tab. 14) auf ($p > 0,05$; t- Test). Die Höhe der Insulinverluste lag für das Actrapid bei rund 15% und für das Insulin Leo bei 24% ($p < 0,0025$; t- Test). Zwischen den verschiedenen Abnahmezeitpunkten bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Insulinwiederfindung ($p > 0,05$; t- Test).
Abbildung 4 veranschaulicht diese Ergebnisse.

Abb. 4: Insulinwiederfindung von Actrapid und Insulin Leo im neunstündigen Verlauf einer 0,9% NaCl- Lösung mit 100 I.E. Insulin (Erwartungswerte: Tab. 10).

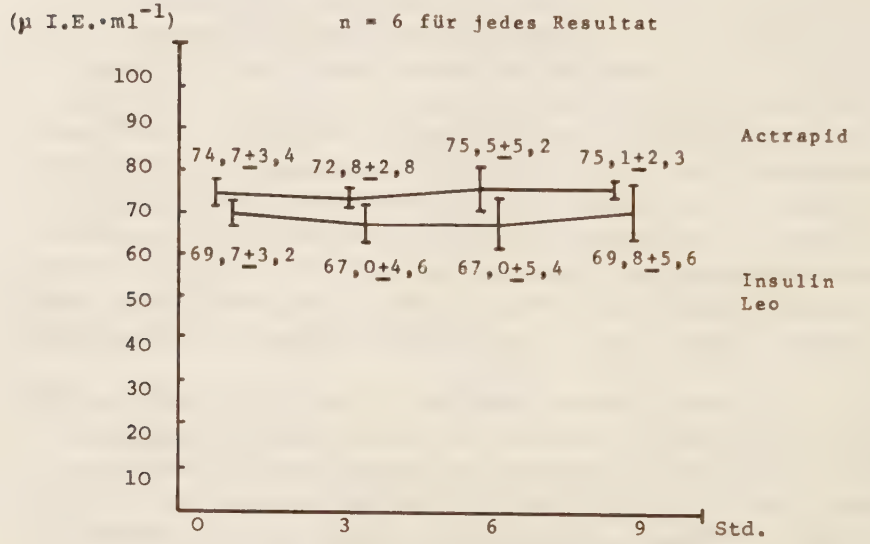


Abbildung 4 zeigt die Insulinwiederfindung (µ I.E.·ml^{-1}) in den verarbeiteten Proben aus dem neunstündigen Verlauf einer Insulininfusion. Aufgetragen sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Die Dauer der Infusionszeit hat bis zu neun Stunden offensichtlich keinen klinisch bedeutsamen Einfluß auf die Insulinverluste am Infusionsmaterial. Die Insulinverluste treten sofort bei Infusionsbeginn auf und bleiben dann konstant. Auch für eine Beeinflussung der Verluste durch verschiedene Infusionsgeschwindig - keiten liegt kein Anhalt vor.

3.2.2. Höhe der Insulinverluste bei Verwendung verschiedener Altinsuline

Getestet wurde, ob zwischen den vier verwendeten Altinsulinen in den einzelnen Infusionslösungen Unterschiede in der Höhe der Insulinverluste auftraten (Tab. 14;t- Test).

Das Actrapid hatte in 0,9% NaCl- Lösung signifikant geringere Insulinverluste als die drei anderen getesteten Insuline ($P < 0,0025$). Sie lagen bei rund 16%, während die Hoechst Insuline (CR/ CS) einen Verlust von 23- 25% aufwiesen. Das Insulin Leo verzeichnete mit 30% die höchste Verlustquote. -
Die in 5% Glukoselösung gefundenen Ergebnisse unterschieden sich nicht von den in 0,9% NaCl- Lösung ($p > 0,05$). -
In 40% Glukoselösung lagen die Verluste für alle Insuline um 20%, ohne signifikant voneinander abzuweichen ($p > 0,05$). -

Insgesamt traten beim Actrapid die geringsten Insulinverluste auf (12- 20%). Das Insulin Leo hatte die höchsten Verlustraten aufzuweisen (18- 30%). Die Altinsuline von Hoechst (CR/ CS) lagen bei Verlusten von 20- 25%.

3.2.3. Einfluß unterschiedlicher Infusionslösungen auf die Höhe der Insulinverluste

Bei der Untersuchung des Einflusses der Infusionslösungen (0,9% NaCl- , 5% Glukose- , 40% Glukoselösung ; Tab. 14) auf die Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial fielen die Ergebnisse äußerst unterschiedlich aus. Dies wird durch die Tatsache veranschaulicht, daß z.B. in 40% Glukoselösung im Vergleich zu 0,9% NaCl- Lösung und 5% Glukoselösung sowohl höhere Insulinverluste (Actrapid, $p < 0,05$;t- Test) als auch geringere Verluste (Insulin Leo, $p < 0,005$;t- Test) auftraten. Ebenso wurde auch kein Unterschied der Verlusthöhe gefunden (Insulin S Hoechst, $p > 0,05$;t- Test). - Dies bedeutet, daß sich keine allgemeingül-

tige Aussage über die Abhängigkeit der Insulinverluste von bestimmten Infusionslösungen machen läßt. Vielmehr ist deren Höhe in Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Insulin und der jeweiligen Infusionslösung unterschiedlich.

3.2.4. Anteil des Infusionsschlauches an der Höhe der Insulinverluste

In sämtlichen Versuchen mit Infusionsflaschen wurde das Infusionssystem R- 71 plus von Pfrimmer & Co. eingesetzt. Um festzustellen, wie groß der Anteil des Infusionssystems an den auftretenden Insulinverlusten ist, wurden Proben aus unterschiedlichen Höhen des Schlauches sowie direkt aus der Infusionsflasche entnommen. Hierbei konnte festgestellt werden, daß der Infusionsschlauch keinen wesentlichen Einfluß auf die Gesamtinsulinverluste hat. Die Unterschiede in den Insulinwiederfindungen zwischen den aus den Flaschen und den aus den verschiedenen Höhen der Infusionsschläuche abgenommenen Proben waren mehrheitlich nicht signifikant ($p > 0,05$, t- Test; Tab. 14).

3.2.5. Einfluß der Insulinkonzentration in 500 ml Infusionslösungen auf die Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial

In 500 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl- und 5% Glukoselösung wurden 20 bzw. 200 I.E. der Insulin Actrapid, Insulin Leo und Insulin S Hoechst (CS) injiziert. Die Probenentnahmen erfolgten von den Infusionsschlauchenden. Die aufgetretenen Insulinverluste variierten zwischen 16% und 28% (Tab. 15).
Die prozentualen Ausmaße der Insulinverluste nach Zusatz von 20 bzw. 200 I.E. Insulin zu 500 ml Infusionen unterschieden sich nicht voneinander ($p > 0,05$; t- Test). Die einzige Ausnahme war das

Insulin Leo, bei dem sich nach Zusatz von 200 I.E. Insulin zu 5% Glukoselösung ein um 9% geringerer Insulinverlust ($p < 0{,}0025$; t- Test) feststellen ließ als nach Zusatz von 20 I.E. Insulin. Die Größenordnung dieser Differenz ist jedoch klinisch unbedeutend.
Vergleiche mit den Insulinverlusten nach Zusatz von 100 I.E. Insulin zu 500 ml Infusion (Tab. 14) ergaben je nach Insulin und Lösung Abweichungen zwischen 5% und 13% ($p < 0{,}05$; t- Test). Hierbei konnte aber nicht festgestellt werden, daß bei Zusatz von 20 I.E. Insulin vergleichsweise weniger und bei Zusatz von 200 I.E. Insulin verhältnismäßig mehr Insulin verloren ging. - Daher kann die Aussage getroffen werden, daß bei Zusatz von 20 I.E. Insulin, 100 I.E. Insulin und 200 I.E. Insulin zu 500 ml Infusionen ein Insulinverlust zwischen 15% und 30% anzunehmen ist. Die Schwankungen innerhalb dieser Grenzen sind je nach Insulin und Infusionslösung unterschiedlich, wobei die geringsten Verluste der getesteten Altinsuline MC- Insulin Novo Actrapid aufweist.

Tabelle 15 stellt die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den jeweiligen Standardabweichungen dar. Aufgeführt werden die verschiedenen Insuline sowie die Infusionslösungen und die jeweils zugesetzten Insulineinheiten. Die Insulinverluste am Infusionsmaterial sind als prozentuale Abweichung des gefundenen Mittelwertes vom Erwartungswert (Tab. 10) ausgedrückt.- Das Signifikanzniveau, zu welchen die Insulinverluste gesichert sind, beträgt in jedem Fall $p < 0{,}0025$ (t- Test).

Tab. 15: Insulinwiederfindung nach Zusatz von 20 I.E. Insulin und 200 I.E. Insulin zu 500 ml 0,9% NaCl- und 5% Glukoselösung (Erwartungswerte: Tab. 10).

n = 12 für jedes Resultat		20 I.E.		200 I.E.	
		Insulin-wiederfindung (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	Insulin-verlust[x] %	Insulin-wiederfindung (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	Insulin-verlust[x] %
0,9% NaCl	Actrapid	73,5 $\pm$ 2,8	16	71,4 $\pm$ 3,8	18
	Leo	69,4 $\pm$ 3,1	24	71,5 $\pm$ 7,4	22
	Hoechst CS	58,7 $\pm$ 4,7	26	56,8 $\pm$ 3,7	28
5% Glukose	Actrapid	70,8 $\pm$ 4,9	19	68,2 $\pm$ 3,5	22
	Leo	67,3 $\pm$ 2,0	26	75,4 $\pm$ 5,0	17
	Hoechst CS	59,9 $\pm$ 4,4	24	60,6 $\pm$ 4,9	24

[x] $p < 0,0025$, t- Test

3.2.6. Insulinverluste in 1 000 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl- Lösung

In je drei 1 000 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl- Lösung wurden 100 I.E. Altinsulin injiziert (IV 2.2., Tab. 11). Bei den Insulinen handelte es sich um das MC- Insulin Novo Actrapid und das Insulin Leo. Die Probenentnahmen erfolgten vom Schlauchende des Infusionssystems.
Die Höhe der Insulinverluste lagen zwischen 17% und 19%. Das Actrapid und das Insulin Leo unterschieden sich nicht in der Höhe der auftretenden Verluste ($p > 0,05$;t- Test). Die Verluste des Insulin Leo,die bei Zusatz von 100 I.E. Insulin zu 500 ml Infusionen mit 0,9% NaCl- Lösung bei 30% lagen, nahmen in 1 000 ml Flaschen um rund 10% ab ($p < 0,0025$;t- Test). Beim Actrapid traten im Vergleich zu den Versuchen mit 500 ml Infusionen (Tab. 14) keine signifikanten Änderungen des Verlustes auf ($p > 0,05$;t- Test). - Damit konnte keine Zunahme der Insulinverluste bei steigendem Volumen der Infusionen nachgewiesen werden.

Tabelle 16 zeigt die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den jeweiligen Standardabweichungen. Die Insulinverluste am Infusionsmaterial sind als prozentuale Abweichung des gefundenen Mittelwertes vom Erwartungswert (Tab. 10) ausgedrückt. Ferner finden sich die Signifikanzniveaus,zu welchen die Insulinverluste gesichert sind (t- Test).

Tab. 16: Insulinwiederfindung in 1 000 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl- Lösung nach Zusatz von 100 I.E. Altinsulin (Erwartungswerte: Tab. 10).

	0,9% NaCl		
n = 12	Insulinwiederfindung (μ I.E.$\cdot ml^{-1}$)	Insulinverlust %	
Actrapid	72,6 $\pm$ 6,4	17	$p < 0,0025$
Leo	73,8 $\pm$ 3,9	19	$p < 0,0025$

3.2.7. Einfluß einer Abkühlung von Infusionslösungen auf die Höhe von Insulinverlusten an Infusionsflaschen

Von sechs 500 ml Infusionsflaschen, die mit 0,9% NaCl- Lösung gefüllt waren, wurden in jeweils zwei Flaschen 100 I.E. der Insuline Actrapid, Leo und Hoechst CS injiziert. Dann wurden die sechs Infusionsflaschen bei 2°C über einen Zeitraum von 9 Std. abgekühlt. Nachdem sie anschließend 10 Min. bei Zimmertemperatur (21°C) aufgewärmt wurden, erfolgten je sechs Probenentnahmen direkt aus den Flaschen.

Nach dem Abkühlen der Infusionsflaschen wurden Insulinverluste zwischen 4% und 14% gefunden.- Der Insulinverlust von Actrapid war nicht mehr signifikant ($p > 0,05$;t- Test). Beim Insulin Leo fiel der Insulinverlust von 24% auf knapp 10% nach Abkühlung der Infusionsflaschen ($p < 0,01$;t- Test). Beim Insulin S Hoechst (CS) wurden die Verluste von 25% ohne Kühlung auf 14% nach der Abkühlung gesenkt ($p < 0,0025$;t- Test) (s.auch Tab. 10/14).-

Durch eine neunstündige Abkühlung von 500 ml Infusionen mit 0,9% NaCl- Lösung und 100 I.E. Insulin auf 2°C läßt sich der Insulinverlust am Infusionsmaterial zunächst deutlich senken. Hierbei bleibt noch offen, ob dieses Phänomen im weiteren Zeitverlauf konstant ist, oder ob die Insulinverluste bei weiterer Erwärmung der Infusionen auf Zimmertemperatur wieder ansteigen.- Ohne Abkühlung blieben die Insulinverluste bis zu 9 Std. konstant (3.2.1., Abb. 4).

Tabelle 17 führt die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den jeweiligen Standardabweichungen auf. Die Insulinverluste sind als prozentuale Abweichung des gefundenen Mittelwertes vom Erwartungswert (Tab. 10) ausgedrückt. Außerdem finden sich die Signifikanzniveaus, zu welchen die Insulinverluste angenommen werden können (t- Test).

Tab. 17: Insulinwiederfindung nach Abkühlung von 500 ml 0,9% NaCl- Lösung mit 100 I.E. Altinsulin auf $2^{\circ}C$ (Erwartungswerte: Tab. 10) .

	0,9% NaCl (abgekühlt auf $2^{\circ}C$)		
n = 12	Insulinwiederfindung (μ I.E.$\cdot ml^{-1}$)	Insulinverlust %	
Actrapid	84,6 $\pm$ 7,0	4	$p > 0,05$
Leo	82,9 $\pm$ 9,9	9	$p < 0,01$
Hoechst CS	68,5 $\pm$ 5,7	14	$p < 0,0025$

3.2.8. Einfluß von Humanserumalbumin (HSA) auf die Höhe der Insulinverluste am Infusionsmaterial

Es sollte festgestellt werden, ob durch einen Vorabzusatz von HSA zu Infusionslösungen die Höhe des Insulinverlustes am Infusionsmaterial vermindert werden kann. -
Zu je drei 500 ml Infusionsflaschen mit 0,9% NaCl- Lösung und 5% Glukoselösung wurde vor Zugabe von 100 I.E. Insulin Leo bzw. Actrapid HSA (Humanserumalbumin 20%, Behring) hinzugesetzt. Die in den Lösungen erreichten HSA- Konzentrationen betrugen 0,5g% und 1g%. Die Probenentnahmen erfolgten vom Infusionsschlauchende.

Nach Zusatz von 0,5g% HSA zu den Infusionen lagen die Insulin - verluste zwischen 2% und 12%, wohingegen bei Zusatz von 1g% HSA die Verluste mit 0% bis 5% kaum noch nachweisbar waren ($p < 0,05$, t- Test; Tab. 18).- Damit konnten im Vergleich zu der Wiederfindung von Insulin ohne HSA- Zusatz zu den Infusionen die gefundenen Insulinmengen nach HSA- Zugabe zu den Infusionslösungen deutlich

gesteigert werden (Abb. 5/6). Dies kommt einer Verlustabnahme gleich. Sie betrug maximal 30% beim Insulin Leo in 0,9% NaCl-Lösung nach Zusatz von 1g% HSA (Abb. 6).

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß durch einen Vorabzusatz von HSA zu 500 ml Infusionen mit 100 I.E. Altinsulin die Insulinverluste am Infusionsmaterial verringert werden können. Nach Zugabe von 0,5g% HSA fallen sie bereits in klinisch unbedeutende Bereiche zwischen 2% und 12%, während nach Zusatz von 1g% HSA kaum noch Insulinverluste nachweisbar sind (0% - 5%).

In Tabelle 18 sind die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den Standardabweichungen aufgeführt. Die Insulinverluste sind als prozentuale Abweichung von den Erwartungswerten (Tab. 10) dargestellt. Angegeben sind ebenfalls die Signifikanzniveaus, zu denen die Insulinverluste angenommen werden können (t- Test).

Tab. 18: Insulinwiederfindung nach Zusatz von 0,5g% und 1g% HSA zu 500 ml Infusionen mit 100 I.E. Altinsulin (Erwartungswerte: Tab. 10).

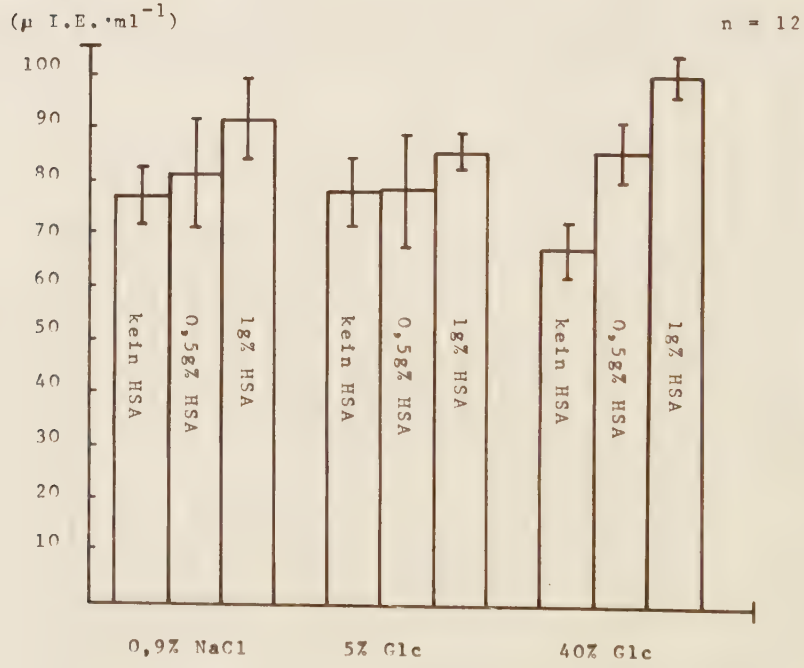
n = 12 für jedes Resultat		Actrapid		Leo	
		Insulin-wiederfindung (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	Insulin-verlust %	Insulin-wiederfindung (μ I.E.$\cdot$ml^{-1})	Insulin-verlust %
0,5g% HSA	0,9% NaCl	83,1 $\pm$ 10,3	5 ^{x}	85,3 $\pm$ 3,9	6 ^{xx}
	5% Glukose	78,8 $\pm$ 10,9	10 ^{xx}	79,2 $\pm$ 1,6	13 ^{xxx}
	40% Glukose	85,9 $\pm$ 5,8	2 ^{x}	80,8 $\pm$ 1,9	12 ^{xxx}
1g% HSA	0,9% NaCl	91,8 $\pm$ 7,6	-	87,1 $\pm$ 3,6	5 ^{xx}
	5% Glukose	85,3 $\pm$ 3,5	3 ^{x}	87,1 $\pm$ 9,6	5 ^{x}
	40% Glukose	100,2 $\pm$ 3,9	-	99,7 $\pm$ 1,9	-

^{x} $p > 0,05$

^{xx} $p < 0,01$ ^{xxx} $p < 0,0025$

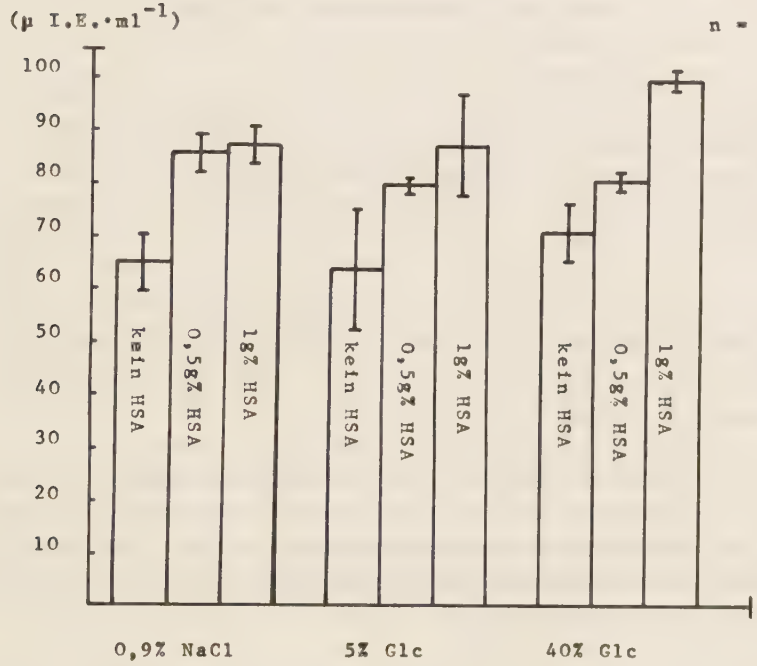
In Abbildung 5 und 6 sind die unterschiedlichen Insulinwiederfindungsraten der Insuline Actrapid und Leo in 500 ml Infusionen vor und nach Zusatz von HSA dargestellt. Weiterhin ist der Erwartungswert der Insulinwiederfindung bei fehlendem Insulinverlust am Infusionsmaterial angegeben (Tab. 10).

Abb. 5: Gegenüberstellung der Insulinwiederfindung in 500 ml Infusionen ohne HSA und nach Zusatz von 0,5g% und 1g% HSA: MC- Insulin Novo Actrapid .



Erwartungswert: 87,7 ± 4,7 μ I.E.·ml^{-1}

Abb. 6: Gegenüberstellung der Insulinwiederfindung in 500 ml Infusionen ohne HSA und nach Zusatz von 0,5g% und 1g% HSA: Insulin Leo.



Erwartungswert: 91,3 ± 4,7 µ I.E.·ml^{-1}

3.3. Insulinverluste an Perfusorsystemen

Für jedes Insulin wurden drei 50 ml Perfusorspritzen mit 0,9% NaCl- Lösung gefüllt und 100 I.E. Altinsulin hinzugesetzt (Actrapid, Insulin Leo, Insulin S Hoechst). Aus dem Ende des angeschlossenen Infusionsschlauches wurden direkt und nach einer Stunde Proben entnommen (s. IV 2.2., Tab. 12). Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 5 ml/Std. = 10 I.E. Insulin. -
Die Ergebnisse nach sofortiger Abnahme der Proben und nach einstündiger Laufzeit der Infusionen unterschieden sich nicht ($p > 0,05$; t- Test). Sie werden im Folgenden zusammengefaßt dargestellt.

Die Höhe der Insulinverluste in 50 ml Perfusorspritzen mit 0,9% NaCl- Lösung lag nach Zusatz von 100 I.E. Altinsulin zwischen 12% und 24%. Das Actrapid hatte von den geprüften Insulinen die geringsten Verluste.

Tabelle 19 zeigt die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den Standardabweichungen. Die Insulinverluste sind als prozentuale Abweichung von den Erwartungswerten (Tab. 10) dargestellt. Außerdem finden sich die Signifikanzniveaus, zu welchen die Insulinverluste gesichert sind (t- Test).

Tab. 19: Insulinverluste an 50 ml Perfusorspritzen mit 0,9% NaCl- Lösung und 100 I.E. Altinsulin (Erwartungswerte: Tab. 10).

n = 12	Insulinwiederfindung (μ I.E.$\cdot ml^{-1}$)	Insulinverlust %	
Actrapid	77,6 $\pm$ 8,2	12	$p < 0,0025$
Leo	75,0 $\pm$ 8,8	18	$p < 0,0025$
Hoechst CS	60,0 $\pm$ 2,5	24	$p < 0,0025$

3.3.1. Einfluß der Insulinkonzentration in 50 ml Perfusorspritzen auf die Höhe der Insulinverluste

Es wurden 20 I.E. bzw. 200 I.E. MC- Insulin Novo Actrapid in 50 ml Perfusoren mit 0,9% NaCl- Lösung injiziert. Die Probenentnahmen erfolgten vom Infusionsschlauchende.

Nach Zusatz von 20 I.E. Actrapid zu den Perfusoren trat ein Insulinverlust von 12% auf. Nach Zugabe von 200 I.E. Actrapid betrug dieser 9%. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht voneinander ($p > 0,05$; t- Test). Ebenso war keine Differenz im Vergleich zu den aufgetretenen Insulinverlusten nach Zusatz von 100 I.E. Actrapid (Tab. 19) erkennbar ($p > 0,05$; t- Test). -
Damit ist die Höhe der Insulinverluste in 50 ml Perfusoren mit 0,9% NaCl- Lösung offensichtlich unabhängig von der zugesetzten Insulinkonzentration.

Tabelle 20 veranschaulicht die Insulinwiederfindungsrate in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den Standardabweichungen. Die Insulinverluste sind als prozentuale Abweichung von den Erwartungswerten dargestellt (Tab. 10). Außerdem sind die Signifikanzniveaus angegeben, zu denen die Insulinverluste gesichert sind (t- Test).

Tab. 20: Insulinwiederfindung nach Zusatz von 20 I.E. und 200 I.E. Actrapid zu 50 ml Perfusoren mit 0,9% NaCl- Lösung (Erwartungswert: Tab. 10).

	Actrapid		
n = 12	Insulinwiederfindung (μ I.E.$\cdot ml^{-1}$)	Insulinverlust %	
20 I.E.	77,2 $\pm$ 4,2	12	$p < 0,0025$
200 I.E.	79,6 $\pm$ 6,1	9	$p < 0,0025$

3.3.2. Vergleich der Höhe der Insulinverluste an 500 ml Infusionsflaschen und an 50 ml Perfusoren

Bei Zufuhr von 100 I.E. Altinsulin über 500 ml Infusionsflaschen oder 50 ml Perfusoren mit 0,9% NaCl- Lösung traten keine wesentlichen Schwankungen in den Verlusthöhen des Insulins am Infusionsmaterial auf.
Das Actrapid wies sowohl in den Infusionsflaschen als auch in den Perfusoren Insulinverluste zwischen 12% und 15% auf, die sich nicht unterschieden ($p > 0,05$;t- Test, Tab. 14/19). Das Insulin S Hoechst (CS) hatte in beiden Fällen Insulinverluste von ca. 25% (Tab. 14/19). Lediglich beim Insulin Leo traten mit 18% Insulinverlust und 12% geringere Verluste in den Perfusoren auf als in den Infusionsflaschen ($p < 0,0025$;t- Test, Tab. 14/19). -

Bei Vorabzusatz von 0,5g% Humanserumalbumin (HSA) zu den Infusionen konnten in den Infusionsflaschen und auch in den Perfusoren auftretende Insulinverluste in klinisch irrelevante Bereiche unter 10% gesenkt werden (Tab. 18/21).

3.3.3. Einfluß von Humanserumalbumin (HSA) auf die Höhe der Insulinverluste an 50 ml Perfusorspritzen mit 0,9% NaCl- Lösung

Es sollte festgestellt werden, ob ein HSA- Zusatz die Höhe der Insulinverluste an Perfusoren vermindern kann. - Vor Zusatz von 100 I.E. Altinsulin (Actrapid,Insulin Leo, Insulin S Hoechst) wurde HSA zu den mit 0,9% NaCl- Lösung gefüllten Perfusorspritzen gegeben. Die sich ergebenden HSA- Konzentrationen lagen bei 0,5g%.

Durch Zusatz von 0,5g% HSA ließ sich der Insulinverlust deutlich senken, was sich in einer höheren Insulinwiederfindung in den Proben manifestierte (Abb. 7). Beim MC- Insulin Novo Actrapid war kein Insulinverlust mehr feststellbar ($p < 0,0025$;t- Test). Die beim Insulin Leo auftretenden Verluste von 5% waren nicht signifikant ($p > 0,05$;t- Test). Lediglich das Insulin S Hoechst

(CS) wies einen 9% Insulinverlust auf, der aber um 9% unter dem Verlust ohne HSA- Zusatz lag.

Somit kann durch 0,5g% HSA- Vorabzusatz zu 50 ml Perfusoren mit 0,9% NaCl- Lösung und 100 I.E. Altinsulin die Höhe der Insulinverluste an Perfusoren in für klinische Belange vernachlässigbare Bereiche gesenkt werden (0% bis 10%). - Aufgrund dieser positiven Ergebnisse bereits bei HSA- Konzentrationen von 0,5g% wurde auf Versuche mit höheren HSA- Konzentrationen verzichtet.

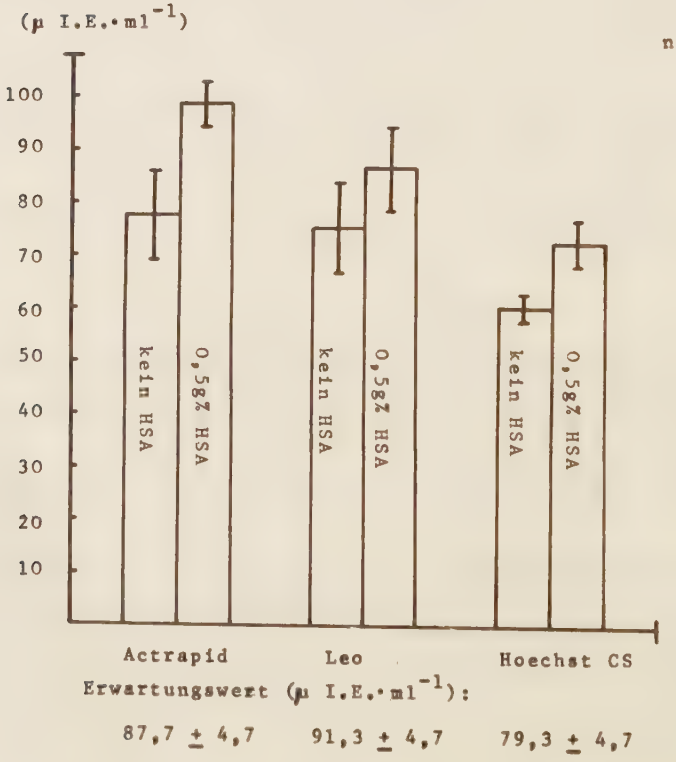
Tabelle 21 veranschaulicht die Insulinwiederfindungsraten in μ I.E.$\cdot ml^{-1}$ mit den Standardabweichungen. Die Insulinverluste sind als prozentuale Abweichung von den Erwartungswerten dargestellt (Tab. 10). Außerdem sind die Signifikanzniveaus angegeben, zu denen die Insulinverluste gesichert sind (t- Test).

Tab. 21: Insulinwiederfindung nach Zusatz von 0,5g% HSA zu 50 ml Perfusorspritzen mit 100 I.E. Altinsulin in 0,9% NaCl- Lösung (Erwartungswerte: Tab. 10).

	0,5g% HSA		
n = 12	Insulinwiederfindung (μ I.E.$\cdot ml^{-1}$)	Insulinverlust %	
Actrapid	98,8 $\pm$ 4,3	-	
Leo	86,6 $\pm$ 7,9	5	$p > 0,05$
Hoechst CS	72,3 $\pm$ 4,3	9	$p < 0,0025$

Abbildung 7 stellt die unterschiedlichen Insulinwiederfindungsraten von Altinsulin in 50 ml Perfusoren mit 0,9% NaCl- Lösung in Abhängigkeit von keinem Zusatz von HSA und von einem HSA - Zusatz von 0,5g% gegenüber. Weiterhin sind für jedes Insulin die Erwartungswerte der Insulinwiederfindung bei fehlendem Insulinverlust an den Perfusoren angegeben (Tab. 10).

Abb. 7: Gegenüberstellung der Insulinwiederfindung in 50 ml Perfusorspritzen mit 0,9% NaCl- Lösung und 100 I.E. Altinsulin ohne HSA- Zusatz und nach 0,5g% HSA- Zusatz.



4. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, daß bei der Durchführung von Insulininfusionen mit Altinsulin ein Insulinverlust am Infusionsmaterial von 12% - 30% angenommen werden muß (Actrapid 12% - 20%, Insulin Leo 18% - 30%, Hoechst Insuline 20% - 25%). - Damit stimmen sie gut mit denen jener Autoren überein, die ihre Insulinmessungen mit radioaktiv markiertem J- Insulin durchführten (Tab. 1). Von Autoren,die mit einem RIA arbeiteten,wurden die Insulinverluste hingegen höher eingeschätzt. Diese Tatsache beruht zum einen wahrscheinlich auf unterschiedlichen Versuchsanordnungen und zum anderen auf den abweichenden Verfahren zur Bestimmung des Insulins in den jeweiligen Proben. So sind die höheren Insulinverluste bei den Insulinbestimmungen mittels RIA sicher durch die bessere Empfindlichkeit dieser Meßmethode mitbedingt. Aber auch eine bislang mangelnde Berücksichtigung der auftretenden Insulinverluste bei der Verdünnung der gewonnenen Proben in den Meßbereich des RIA ist hier anzuführen. Diesem Faktor wurde deshalb in dieser Arbeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die durch den Verdünnungsprozeß verursachten Insulinverluste wurden ermittelt (s. III). Sie gingen in die Interpretation der gefundenen Insulinverluste am Infusionsmaterial ein (s. IV).

Die am Infusionsmaterial aufgetretenen Insulinverluste lassen sich am ehesten durch Grenzflächenphänomene in Form von Adsorptionsvorgängen erklären. Selbst hochpolimerisierte, feste und makroskopisch glatte Oberflächen, wie sie im Infusionsmaterial vorliegen, sind im atomaren Bereich noch rauh. Untersuchungen der Spaltflächen von Kristallen durch feinste optische Methoden (z.B. Rasterelektronenmikroskopie) zeigen terassenähnliche Oberflächen. Neue Moleküle werden an den Unebenheiten dieser Oberflächen aus angrenzenden Flüssigkeits- oder Gasphasen angereichert, wobei die Oberflächenenergie erniedrigt wird. Diesen Vorgang bezeichnet man als Adsorption. Der adsorbierte Stoff heißt Adsorbat (hier das Insulin), der feste Stoff Adsorbens (hier das Infusionsmaterial). - Adsorptionsvorgänge verlaufen meistens exotherm. Man unterscheidet physika -

lische Adsorption, die durch Van der Waalsche Kräfte bewirkt wird (Enthalpien bis zu - 10 kcal·mol^{-1}) und chemische Adsorption (Chemoisorption; Enthalpien bis zu - 150 kcal·mol^{-1}). Die Adsorption erfolgt hier sehr fest und ist bereits einer chemischen Bindung ähnlich.

Die Adsorption führt zu einem Gleichgewicht, das vom Mengenverhältnis Adsorbat zu Adsorbens, von Druck bzw. Konzentration des Adsorbats sowie von der Temperatur abhängt. Diese Beziehungen werden in den Adsorptionsisothermen formuliert (32). - Das sich einstellende Gleichgewicht ist für das sofortige Auftreten der Insulinverluste bei Kontakt des Insulins mit den Infusionsmaterialoberflächen und für das Konstantbleiben dieser Verluste über einen beobachteten Zeitraum von neun Stunden verantwortlich zu machen. Eine neunstündige Temperatursenkung der Infusionen auf 2°C konnte den Insulinverlust um mehr als 10% senken (IV 3.2.7.).-

Aus diesen Darstellungen müßte auch folgen, daß bei steigender Konzentration des zugesetzten Insulins oder bei größer werdender Oberfläche des Infusionsmaterials die Insulinverluste ansteigen. Dies konnte jedoch in den Versuchen nicht beobachtet werden. In 500 ml Infusionsflaschen trat kein größerer Insulinverlust auf als in 50 ml Perfusoren (IV 3.3.2.). Auch bei Zusatz von 200 I.E. Insulin zu den Infusionen waren die Verluste nicht größer als bei Zusatz von 100 I.E. oder 20 I.E. Insulin (IV 3.2.5./ 3.3.1.). Es wird offensichtlich immer nur ein relativ konstanter, mittlerer Prozentsatz von 20% der zugesetzten Insulinaktivitäten von den Infusionsmaterialoberflächen adsorbiert.

Weiterhin wäre zu fordern, daß durch das Einbringen einer außer dem Insulin zusätzlichen, großmolekularen Substanz in die Infusionen die Insulinverluste verringert werden können. Hierbei kann ein Konkurrieren der Moleküle um die freien Adsorptionsstellen am Infusionsmaterial ausschlaggebend sein. - Die hier durchgeführten Versuche zeigten tatsächlich,daß durch einen Zusatz von Humanserumalbumin (HSA) zu den Infusionen der Insulinverlust gesenkt werden kann (s. auch 10, 13, 14, 15). Die Effektivität dieser Maßnahme war in der Vergangenheit wiederholt angezweifelt worden (s. Tab. 1). Auch die hier gewonnenen Resultate machten deutlich, daß trotz eines HSA- Zusatzes zu den Infusionen die

Insulinverluste nicht immer vollständig verhindert werden können. Jedoch lagen in 500 ml Infusionsflaschen und in 50 ml Perfusoren die Insulinverluste nach Zusatz von 0,5g% HSA in klinisch vernachlässigbaren Bereichen von 0% - 10% (IV 3.2.8./ 3.3.3.). Dieser günstige Bereich wurde besonders in den Perfusorversuchen von allen getesteten Insulinen erreicht (IV 3.3.3.), so daß sich hieraus keine Bevorzugung eines bestimmten Insulins für die Insulininfusionstherapie abzuleiten braucht. Durch einen Zusatz von 1g% Humanserumalbumin zu 500 ml Infusionsflaschen ließ sich die Abnahme des Insulinverlustes noch weiter steigern (0% - 5%;IV 3.2.8.). Aber schon ein Vorabzusatz von HSA zu Insulininfusionen in 0,5g%-iger Konzentration macht dieses Therapieprinzip kalkulierbar und sicher einsetzbar. - Ein der Insulinverlusthöhe von 12% - 30% entsprechender Mehrzusatz von Insulin zu den Infusionen kann nicht empfohlen werden, da schwer abzuschätzen ist, wieviel dieses Mehrzusatzes im Einzelfall den Patienten tatsächlich erreicht.

Zusammenfassung

Die Therapie des Coma diabeticum mittels Insulininfusionen zur kontinuierlichen Stoffwechselrekompensation hat sich bewährt. Dies zeigte auch eine Umfrage an 43 Krankenanstalten der vier deutschen Städte Düsseldorf, Bochum, Dortmund und Unna, die 1979 durchgeführt wurde. Die Befragung umfaßte die Abteilungen Innere Medizin, Anästhesie, Chirurgie und Pädiatrie der jeweiligen Krankenhäuser.- Es ließ sich feststellen, daß es sich bei der Durchführung von Insulininfusionen überwiegend um ein internistisches Therapieverfahren handelt. Die Hauptindikationen sind das Coma diabeticum (35%) und die hochkalorische parenterale Ernährung (15%). Weniger als die Hälfte der Abteilungen (44%), die Insulininfusionen durchführen (66%), berücksichtigen vorab Insulinverluste am Infusionsmaterial. Von diesen versuchen 81%, durch einen Vorabzusatz von HSA zu den Infusionslösungen die Insulinverluste gering zu halten. Am häufigsten werden Altinsuline von Hoechst (68%) infundiert. Besonders oft verwendete Infusionsgeräte liefern die Firmen Braun- Melsungen und Pfrimmer & Co. .

Handelsübliche Altinsuline (MC- Insulin Novo Actrapid, Insulin Leo, Insulin S Hoechst, Insulin Hoechst) wurden in den Meßbereich eines Radioimmunoassays (RIA) verdünnt. Bei den Verdünnungsschritten in Glasbechern um die Faktoren 2 000 und 20 000 traten Insulinverluste zwischen 9% (2 000- fache Verdünnung) und 45% (20 000-fache Verdünnung) auf. Das Vorgehen wie bei 2 000- facher Ver - dünnung wurde für die Verarbeitung der im Folgenden aus dem Infusionsmaterial gewonnenen Proben benutzt. Die allein durch den Verdünnungsprozeß der Proben verursachten Insulinverluste fanden bei der Berechnung der Insulinverluste am Infusionsmaterial Berücksichtigung.

Zu 500 ml und 1 000 ml Glasinfusionsflaschen sowie zu 50 ml Perfusorspritzen mit verschiedenen Infusionslösungen (0,9% NaCl -, 5% Glukose -, 40% Glukoselösung) wurden unterschiedliche Mengen

mehrerer Altinsuline hinzugesetzt. Bei den Insulinen handelte es sich um das MC- Insulin Novo Actrapid, das Insulin Leo und die Hoechst Insuline: Insulin Hoechst (CR) und Insulin S Hoechst (CS). Das Infusionsmaterial stammte von den Firmen Braun- Melsungen und Pfrimmer & Co. sowie von der Hausapotheke der Universität Düsseldorf. Die Insulinmessungen in den gewonnenen Proben wurden mit einem Radioimmunoassay durchgeführt (Phadebas^{R}- Insulin Test, Pharmacia Diagnostics; s.o.).
Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Die auftretenden Insulinverluste am Infusionsmaterial lagen in einem Bereich von 12% - 30% (Actrapid 12% - 20%, Insulin Leo 18% - 30%, Hoechst Insuline 20% - 25%; IV 3.2./ 3.3.).

2. Die Insulinverluste traten direkt bei Infusionsbeginn auf und blieben bis zu neun Stunden konstant (IV 3.2.1.).

3. Die verschiedenen Infusionslösungen (0,9% NaCl, 5% Glukose, 40% Glukose) hatten keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der Verlusthöhen aufzuweisen (IV 3.2.3.).

4. Der Anteil des Infusionsschlauches ("R- 71 plus", Pfrimmer) an den Gesamtinsulinverlusten war unwesentlich (IV 3.2.4.).

5. Die Höhe der Insulinausgangskonzentration (Zusatz von 20 I.E., 100 I.E., 200 I.E. zu den Infusionen) hatte keinen entscheidenden Einfluß auf das prozentuale Ausmaß der Insulinverluste (IV 3.2.5./ 3.3.1.).

6. Das prozentuale Ausmaß der Insulinverluste war unabhängig vom Volumen der Infusionslösungen (50 ml, 500 ml, 1000 ml; IV 3.2.6./ 3.3.2.).

7. Durch eine neunstündige Abkühlung von 500 ml Infusionen mit 0,9% NaCl- Lösung und 100 I.E. Insulin auf 2^{o}C ließ sich der Insulinverlust um mehr als 10% senken (IV 3.2.7.).

8. Durch einen Zusatz von Humanserumalbumin zu den Infusionen konnte der Insulinverlust sowohl in 500 ml Infusionsflaschen als auch in 50 ml Perfusorspritzen in klinisch unbedeutende

Bereiche gesenkt werden. Er lag bei Zusatz von 0,5g% HSA unter 10%. Nach Zusatz von 1g% HSA zu 500 ml Infusionen waren praktisch keine Insulinverluste mehr nachweisbar (IV 3.2.8./ 3.3.3.).

Literaturverzeichnis

1. B. Schildt, T. Ahlgren, L. Berghem, Y. Wendt:
   Adsorption of insulin by infusion materials.
   Acta Anaesthesiol. Scand. 22: 556 - 562 (1978)

2. K. Brunfeldt, P. Horsdal, K.R. Jorgensen, J.E. Poulsen:
   Adsorption af insulin til infusionsapparatur.
   Nord. Med. 74: 843 - 844 (1965)

3. J.B. Hill:
   Adsorption of insulin to glass.
   Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102: 75 - 77 (1959)

4. J. Jervell:
   Adsorpsjon av insulin til infusjonsutstyr.
   Tidsskr. Nor. Laegeforen. 99: 899 (1979)

5. J.I. Hirsch, M.J. Fratkin, J.H. Wood, R.B. Thomas:
   Clinical significance of insulin adsorption by polyvinyl chloride infusion systems.
   Am. J. Hosp. Pharm. 34: 583 - 588 (1977)

6. Ch. Kuert, W. Stauffacher, M. Bachofen:
   Insulinverluste bei der Infusion von Insulin in Glukose und in Nährlösungen.
   Schweiz. Med. Wochenschr. 107: 398 - 401 (1977)

7. E.J. Lamon:
   Intravenous insulin: effect of binding to the infusion set upon the dose administered.
   Pediatrics 50: 342 - 343 (1972)

8. R.J. Petrick, S.P. Loucas, J.K. Cohl, B. Mehl:
   Review of current knowledge of plastic intravenous fluid containers.
   Am. J. Hosp. Pharm. 34: 357 - 362 (1977)

9. C. Petty, N.L. Cunningham:
Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers, and intravenous tubing.
Anesthesiology 40: 400 - 404 (1974)

10. D. Sailer, J. Ram:
Insulin- Adsorption an Infusionsflaschen und Plastikschläuchen in Abhängigkeit von der Zeit und des Trägermediums.
Abstracts zur 15. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft.
Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel 1: 216 (1980)

11. P.H. Sönksen, J.P. Ellis, C. Lowy, A. Rutherford, J.D.N. Nabarro:
A quantitative evaluation of the relative efficiency of gelatine and albumin in preventing insulin adsorption to glass.
Diabetologia 1: 208 - 210 (1965)

12. S.S. Weber, W.A. Wood, E.A. Jackson:
Availability of insulin from parenteral nutrient solutions.
Am. J. Hosp. Pharm. 34: 353 - 357 (1977)

13. V. Suess, E.R. Froesch:
Quantitative Bedeutung des Insulinverlustes am Infusionsbesteck.
Schweiz. Med. Wochenschr. 105: 1315 - 1318 (1975)

14. S. Weisenfeld, S. Podolsky, L. Goldsmith, L. Ziff:
Adsorption of insulin to infusion bottles and tubing.
Diabetes 17: 766 - 771 (1968)

15. R. Wiseman, J. Baltz, B.E. Baltz:
Prevention of insulin - J^{131} adsorption to glass.
Endocrinology 68: 354 - 356 (1961)

16. A.M. Albisser, W. Lougheed, K. Perlman, A. Bahoric:
Nonaggregating insulin solutions for long-term glucose control in experimental and human diabetes.
Diabetes 29: 241 - 243 (1980)

17. J. Boone, R. Crabtree:
Radioimmunoassay of insulin, with use of an immunosorbent.
Clin. Chem. 20: 700 - 702 (1974)

18. J.W. Ferrebee, B.B. Johnson, J.C. Mithoefer, J.W. Gardella:
Insulin and adrenocorticotropin labeled with radio- iodine.
Endocrinology 48: 277 - 283 (1951)

19. D. Halberg, N.O. Theve:
Observations during treatment of acute pancreatitis with insulin and glucose infusion.
Acta Chir. Scand. 140: 138 - 142 (1974)

20. J.B. Hill:
The adsorption of J^{131}-insulin to glass.
Endocrinology 65: 515 - 517 (1959)

21. W. Kidson, J. Casey, E. Kraegen, L. Lazarus:
Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion.
Br. Med. J. 2: 691 - 694 (1974)

22. D.S.J. Maw:
The emergency management of diabetes mellitus.
Anaesthesia 30: 520 - 529 (1975)

23. M.M. Page, K.G.M.M. Alberti, R. Greenwood, K.A. Gumaa, T.D.R. Hockaday, C. Lowy, J.D.N. Nabarro, D.A. Pyke, P.H. Sönksen, P.J. Watkins, T.E.T. West:
Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin.
Br. Med. J. 2: 687 - 690 (1974)

24. P.F. Semple, C. White, W.G. Manderson:
Continuous intravenous infusion of small doses of insulin in treatment of diabetic ketoacidosis.
Br. Med. J. 2: 694 - 698 (1974)

25. L.Wide:
Radioimmunoassays employing immunosorbents.
Acta Endocrinol. (Suppl.) 142: 207 - 221 (1969)

26. W.A. Wood, S.S. Weber:
Insulin adsorption controversy.
Drug intelligence and clinical pharmacy 10: 232 - 233 (1976)

27. B. Enk, Ch. Eff:
Insulinadsorption til infusionsmaterialer.
Ugeskr. Laeger. 138: 479 - 481 (1976)

28. W.D. Lougheed, H. Woulfe- Flanagan, J.R. Clement,
A.M. Albisser:
Insulin aggregation in artificial delivery systems.
Diabetologia 19: 1 - 9 (1980)

29. ---
Coma diabeticum.
in: Infusionstherapie und klinische Ernährung.
Hrsg. von Dr. E. Fresenius KG
5. Auflage
Friedberg/H. , Bindernagel (1978)

30. A. Heinecke, E. Hultsch, R. Nienhaus, A. Reisch, F. Wingert:
Schätz- und Testverfahren, spezielle Tests.
in: Biomathematik für Mediziner.
Hrsg. von Kollegium Biomathematik NW
2. Auflage
Berlin, Springer (1976)

31. ---
Signifikanzschranken der Student- Verteilung.
in: Wissenschaftliche Tabellen.
Hrsg. von Documenta Geigy
7. Auflage
Stuttgart, Thieme (1975)

32. D. Demus, G. Pelzl:
Adsorption an festen Stoffen.
in: Chimica - ein Wissensspeicher.
Hrsg. von H. Keune
1. Auflage, Band II
Leipzig, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie (1972)

Wir danken Herrn Prof. Berger für das freundliche Überlassen des Themas dieser Arbeit sowie seine hilfreichen Anregungen zur Präsentation der Versuchsergebnisse.

Frau Marga Schütte und Fräulein Christiane Broermann sei für die ausgezeichnete technische Assistenz bei der Durchführung des Radioimmunoassays gedankt.

Weiterhin danken wir Fräulein Birgitt Anders für ihre Unterstützung bei den Schreibarbeiten.

Unser besonderer Dank gilt der Firma Nordisk für die großzügige Hilfe bei der Finanzierung der Versuchsreihen.

Lebenslauf

Name	Reinhard Hoffmann
geb. am	17. 9. 1957
geb. in	Unna/ Westfalen
wohnhaft in	4600 Dortmund 13 Windflügelweg 2

Eltern

Vater Erwin Hoffmann (geb. am 6.3.1933 in Kunzendorf/ Schlesien); Möbeltischler

Mutter Ingeborg Hoffmann, geb. Mork (geb. am 17.9.1934 in Unna/ Westfalen); Hausfrau

Schulbesuch 1. 4. 1964 - 10. 6. 1976

1964 - 1966	Bachschule, Dortmund
1966 - 1967	Steinbrinkschule, Dortmund
1967 - 1969	Geschwister- Scholl- Gymnasium, Dortmund
1969 - 1976	Immanuel- Kant- Gymnasium, Dortmund
Juni 1976	Abitur am Immanuel- Kant- Gymnasium

Studium 17.9. 1976 - voraussichtlich Frühjahr 1983

1976	Erstimmatrikulation an der Ruhr-Universität Bochum zu einem Studium der Humanmedizin
1978	Physikum in Bochum nach dem 4. Sem.
1978	Immatrikulation an der Universität-Düsseldorf

1979 Im Mai Beginn der Dissertation mit dem Thema "Insulinverluste an Infusionsmaterial" bei Prof. Dr. med. Michael Berger in Düsseldorf

1979 1. med. Staatsexamen in Düsseldorf nach dem 6. Semester

1982 Im März 2. Staatsexamen

1982 Im April Beginn des Praktischen Jahres an den Städtischen Krankenanstalten Krefeld

Lebenslauf

Name	Jörg Rühl
28. 5. 1957	geboren in Bochum als drittes von fünf Kindern des verstorbenen technischen Direktors Dr. Ing. Heinz Rühl und seiner Ehefrau Marianne, geb. Schmitt
1964 - 1967	Besuch der Weilenbrink- Volksschule in Bochum
1967 - 1976	Besuch des Graf- Engelbert- Gymnasiums in Bochum
9. 6. 1976	Abitur am Graf- Engelbert- Gymnasium
1. 7. 1976 27.9. 1976	Ableistung des Grundwehrdienstes bei der 7. Panzergrenadierdivision in Münster- Handorf
Okt. 1976	Aufnahme des Medizinstudiums an der Ruhr - Universität in Bochum
Aug. 1978	nach dem 4. Semester Physikum in Bochum
Okt. 1978	Wechsel zur Universität- Düsseldorf
Mai 1979	Beginn der Doktorarbeit: " Insulinverluste an Infusionsmaterial " bei Prof. Berger in Düsseldorf
Aug. 1979	nach dem 6. Semester 1. med. Staatsexamen in Düsseldorf
Aug. 1981	nach dem 10. Semester 2. med. Staatsexamen in Düsseldorf
Okt. 1981	Beginn des Praktischen Jahres in Düsseldorf-Gerresheim.